A. WOLFF-EISNER

Klinische Immunitätslehre und Serodiagnostik

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER

M. H. Gordon
1910

M H Gordon
1910

KLINISCHE IMMUNITÄTSLEHRE UND SERODIAGNOSTIK

EIN LEHRBUCH FÜR ÄRZTE

VON

DR. A. WOLFF-EISNER

MIT 5 ABBILDUNGEN IM TEXT.

VERLAG VON GUSTAV FISCHER IN JENA
1910

Weimar. — Druck von R. Wagner Sohn.

Vorwort.

Entstanden ist das kleine Werk aus Vorlesungen, die in den Ärztekursen des Berliner Dozentenvereins gehalten worden sind. Ich hatte den Eindruck, als wäre es mir gelungen, in relativ kurzer Zeit in der Praxis stehenden Ärzten ein Verständnis für die Immunitätsphänomene zu erwecken und ihr Interesse zu erhalten, indem sich bei ihnen die Überzeugung von der praktischen Bedeutung der erworbenen Kenntnisse festsetzte. Eine Reihe von Ärzten, darunter auch Kliniker, denen das Bedürfnis nach einer leichtfaßlichen Orientierung auf dem wichtigen und schwierigen Gebiet ein dringendes zu sein schien, haben mir die Anregung gegeben, die Vorlesungen einem weiteren Kreise zugänglich zu machen.

Ob sich die gewählte Form auch vor einem erweiterten Hörerkreise bewähren wird, muß die Aufnahme dieses Buches lehren. Das Bedürfnis nach leichtfaßlichen Darstellungen dieser schwierigen interessanten Materie ist an sich groß: die Zahl der zur Auswahl stehenden Werke ist nicht bedeutend: vielbändige Handbücher können nicht in Betracht kommen. Römers schöne Darstellung der Seitenkettentheorie hat mehr monographischen Charakter, Dieudonnés erfolgreiches Werk: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie bevorzugt die Schutzimpfung und Serumtherapie und Müllers Vorlesungen über Immunität bringen eine große Reihe von Details, die das Werk mehr als Einführung für diejenigen, welche sich in die Materie vertiefen wollen, geeignet erscheinen lassen.

Die Einführungsworte, die Deycke und Much den neugegründeten Hamburgischen medizinisch-kritischen Blättern auf den Weg gaben, sind unbewußt die Leitworte schon bei der Abfassung des kleinen Werkes gewesen: die gesamte Immunitäts-

lehre sachlich und sprachlich so zu vereinfachen, daß es auch dem Praktiker möglich ist, bei seinen Maßnahmen im Sinne moderner Diagnostik und Therapie zu denken.

Deycke und Much führen folgendes aus:

„Erschwert wird das Verständnis der modernen, zumal der biologischen Arbeiten weiterhin durch die zur Mode übertriebene Neigung, neue Bezeichnungen in die Literatur einzuführen. Wir brauchen da nur auf das Gebiet der Immunitätslehre hinzuweisen, wo die Sprache nachgerade eine dunkle Geheimsprache geworden ist, aus der kaum noch der kundige Fachmann, geschweige denn der abseits stehende Praktiker sich vernehmen kann. Hier herrscht, um mit Kant zu reden, eine Athletik der Gelehrten, die wenig erfreulich ist. Und doch sind die großen leitenden Gedanken in der Immunitätslehre, das Wenige, was wir wirklich wissen und mit dem führende Geister Erfolge in der Heilkunde erzielt haben, relativ einfacher Natur und leicht verständlich. — Weder ein Jenner, noch ein Pasteur, weder ein Behring, noch ein Koch haben unsere wissenschaftliche Sprache durch neue Wortbildungen bereichert. Wohl aber haben sie uns wissenschaftliche Tatsachen gebracht, und uns gezeigt, wie man diese Tatsachen ausmünzen kann, um Menschen zu schützen und Menschen zu helfen.“

Im vorliegenden Werke ist der Versuch gemacht worden, nicht die schon sehr bekannte Schutzimpfung und Serumtherapie in den Vordergrund zu rücken, sondern die klinische und diagnostische Bedeutung des heutigen Standes der Immunitätsforschung überhaupt zu erweisen.

Die kurze, prägnante Form unter Weglassung aller — an sich noch so zur Darstellung lockender — Details, bringt eine gewisse Subjektivität mit sich. Sie ist gewählt, um auch dem vielbeschäftigten Praktiker die Möglichkeit zu geben, sich von der praktischen Bedeutung der Immunitätsphänomene selbst zu überzeugen. Sie findet ihre Begründung darin, daß die von mir vertretenen Anschauungen über Toxine und Endotoxine, Überempfindlichkeit, Aggressine und Tuberkuloseimmunität sich — teils mit, teils ohne Bezugnahme auf meine Publikationen, was ja für diese Frage belanglos ist — immer weiterer Verbreitung erfreuen. Es ist so die Möglichkeit gegeben, zu zeigen, daß diese Auffassungen im Rahmen einer

Gesamtdarstellung eine Vereinfachung vieler schwieriger Probleme — didaktisch und tatsächlich — ermöglichen!

Nur bei der wichtigen, im Vordergrunde des Interesses stehenden Frage nach der Feststellung der Gesetze der Überempfindlichkeit bin ich auf die Quellen eingegangen, deren Anführung ein objektives Urteil gestattet. Dafür sind die Materien, die sich nicht mehr im aktuellsten Fluß befinden, um so präziser gefaßt.

Berlin W, 15. November 1909.
Potsdamerstr. 65.

Dr. Wolff-Eisner.

Inhaltsverzeichnis.

1. Vorlesung.

Einleitung. — Infektion und Virulenz.

Einleitung.

Immer mehr drängt sich dem praktischen Arzt die Notwendigkeit auf, sich mit den Grundlehren der Immunitätslehre vertraut zu machen, welche eine große Bedeutung auch für die ärztliche Praxis erlangt hat: auch dann, wenn der betreffende Praktiker nicht in der Lage ist, selbstschöpferisch auf diesem Gebiete tätig zu sein, denn ein Verständnis der ganzen modernen Diagnostik und der modernen therapeutischen Bestrebungen ist ohne die Kenntnis der grundlegenden Tatsachen einfach nicht mehr möglich. Wohl hat die Immunitätslehre ihren Einfluß auf die Therapie ausgeübt, und das große Forschungsgebiet ist für die Therapie vielfach fruchtbar gemacht worden. Doch sind diese Bestrebungen noch immer tastende; abgesehen von der Heilserum-Therapie bei Diphtherie brauchte der Praktiker auf diese Bestrebungen bei seinem Handeln in der Praxis nicht immer Rücksicht zu nehmen. Von unrichtigen theoretischen Ausgangspunkten ausgehend und von einseitigen Gesichtspunkten beherrscht, sind die therapeutischen Bestrebungen oft in die Irre gegangen, umso mehr, als bei der Mehrzahl der Mitteilungen eine scharfe Kritik der klinischen Beobachtung fehlte. Unbestreitbar dagegen ist die Bedeutung der modernen Immunitätslehre für die Diagnostik. Nicht mit Unrecht kann man die innere Medizin heute als die Domäne einer glänzenden Diagnostizierkunst betrachten. Auf dem wichtigsten Gebiet der internen Medizin, bei der Tuberkulose, ist die Hoffnung ja eine berechtigte, daß die mit Hilfe der neuen Methoden ermöglichte Frühdiagnose auch direkte

therapeutische Erfolge herbeiführen wird, wie denn stets eine verbesserte Diagnostik auch therapeutische Erfolge mit sich führt. Es wird an verschiedenen Stellen erkennbar werden, einen wie bedeutenden berechtigten Einfluß auch auf die Therapie die Immunitätslehre in ihrem heutigen Stande ausübt, selbst wenn man das therapeutisch Neue mit der genügenden Kritik betrachtet.

Die Immunitätslehre hat die Klinik befruchtet und muß jetzt umgekehrt von der Klinik befruchtet werden. Die Zukunft gehört dem Kliniker, der die Immunitätslehre und ihre Methoden umfassend beherrscht und daneben in praktischer Arbeit in der Klinik aufgewachsen ist, um ihre Bedürfnisse und Fragestellungen zu kennen. Nur ein solcher ist befähigt, an die Bearbeitung der großen Probleme, welche die Klinik auf dem Gebiete der Tuberkulose und Syphilis, wie bei vielen Fragen der akuten Infektionskrankheiten stellt, heranzugehen. Gegenwärtig noch gehören die klinischen Lehrstühle fast ausschließlich den Forschern, welche die Kenntnis der Chemie mit klinischer Ausbildung verbinden, und es wäre unberechtigt, wenn man die Verdienste dieser Forscher, welche die reinen Kliniker abgelöst haben, herabsetzen wollte. Doch haben sie ihre Mission im wesentlichen erfüllt und die Beantwortung der neuen Fragen bedarf der Verbindung von Klinik und Immunitätsforschung. Der Fortschritt in der inneren Medizin wird stark gehemmt, wenn für die bakteriologisch gebildeten Kliniker keine geeigneten Stellungen geschaffen werden. Die Lehrstühle für experimentelle Therapie sind z. Z. sämtlich an die theoretischen pharmakologischen Institute angegliedert, während mindestens ein Teil organisch richtiger mit einer Klinik zu verbinden wäre. Die Immunitätslehre ohne direkten Kontakt mit der Klinik führt ebenfalls zu Irrwegen, und die häufigen Mißverständnisse, die zwischen Bakteriologen und Klinikern bestehen, sind im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß aus den angegebenen Gründen die berufene Vermittlung zwischen Klinik und Bakteriologie fehlte. Die Einrichtung der Bakteriologenstellen an den Berliner städtischen Krankenhäusern, der die Errichtung eines Instituts für experimentelle Therapie am Eppendorfer Krankenhause folgte, bilden einen ersten, wenn auch aus verschiedenen Gründen unzureichenden Versuch, die Brücke zwischen diesen beiden Gebieten zu schlagen.

Die Gründe der vielen Mißverständnisse zwischen Bakteriologen und Klinikern — und die praktischen Ärzte folgen hierin im großen und ganzen den Klinikern, als ihren bisherigen Führern auf dem Gebiet der inneren Medizin — beruhen darin, daß für die Kliniker bisher nur schwer die Möglichkeit bestand, sich mit dem Wesen der Immunitätserscheinungen vertraut zu machen. Die Ursache liegt darin, daß unter den Immunitätsforschern selbst noch tiefgehende Divergenzen über die Bedeutung der einzelnen Forschungsergebnisse bestehen. Aber diese Divergenzen sind doch nicht mehr so tiefgreifend, daß es unmöglich wäre, eine abgerundete Darstellung der hauptsächlichen Forschungsergebnisse zu liefern. Eine Wissenschaft, in der kein Kampf mehr stattfindet, wäre eine tote, nicht mehr entwicklungsfähige und würde dem Internisten wohl kaum den Anreiz gewähren können, diesem Gebiet sein besonderes Interesse zuzuwenden. Der Hauptgrund des beiderseitigen Nichtverstehens liegt vielmehr darin, daß die Möglichkeit, von den bisherigen Forschungsergebnissen Kenntnis zu nehmen, den Ärzten bisher sehr erschwert war. Keine kompendiöse, für den praktischen Arzt sich eignende Einführung ist vorhanden. Es gibt die großen Handbücher, die selbst für den Fachmann nur Nachschlagewerke sind, und es gibt die mittelgroßen bakteriologischen Lehrbücher, welche neuerdings einen Teil der Immunitätslehre mit abhandeln. Es fehlt aber ein Buch, wie es der Praktiker für seine Zwecke braucht, der ein Verständnis für die in der Medizin sich abspielenden Bewegungen gewinnen will, der die Wochenschriften, die er sich hält, mit Verständnis lesen will, um nicht — in der Mühsal der Praxis stehend — vollkommen der Möglichkeit beraubt zu werden, den Fortschritten seiner Wissenschaft zu folgen. Ein derartiges Werk, das ohne die Technizismen der Bakteriologie dem in der Praxis stehenden Arzt das Verständnis für die modernen diagnostischen Fortschritte — denen der Praktiker dienen will und muß — eröffnet, fehlt[1]), und diese Lücke auszufüllen, soll das vorliegende kleine Werk versuchen.

---

[1]) Nach der Niederschrift dieser Einleitung erschien im gleichen Verlage: Müller, Vorlesungen über Infektion und Immunität. Müller gibt ein außerordentlich großes Material von Einzeltatsachen, während im vorliegenden Werke versucht worden ist, speziell für den Kliniker und Praktiker die grundlegenden Entwicklungen darzulegen.

Es ist nicht möglich, die klinische Serodiagnostik für sich allein abzuhandeln, ohne auf die Grundlagen der Immunitätslehre selbst einzugehen. So zahlreich in der letzten Zeit die Vorträge in wissenschaftlichen Vereinen über Serodiagnostik gewesen sind, haben diese auf die große Zahl der Praktiker nicht befruchtend gewirkt; da es in einem derartigen Vortrag nicht möglich ist, auf die theoretischen Grundlagen einzugehen, sondern nur neue Untersuchungsergebnisse mitgeteilt werden können.

Infektion und Virulenz.

Gleich mitten in unser Thema führt uns der Begriff der Infektion, die an das Vorhandensein von Bakterien mit einem gewissen Grad von Virulenz geknüpft ist.

Die Rolle der Bakterien bei der Infektion.

Als in den letzten 30 Jahren in immer größerer Zahl die Infektionserreger bekannt wurden, da mag von bakteriologischer Seite dem Krankheitserreger eine zu weitgehende Bedeutung zugeschrieben worden sein. Eine Reaktion, die hiergegen einsetzte, wies darauf hin, daß trotz der zahllos vorhandenen Krankheitserreger das Menschengeschlecht recht gut bisher seine Existenz zu behaupten vermocht hat; es war dies die Zeit, wo ein philosophischer Kopf wie Rosenbach das Schlagwort aufbrachte: die Bakteriologen beschäftigen sich nicht mit Infektionskrankheiten, sondern mit Injektionskrankheiten.

So sehr diese Reaktion Übertreibungen gegenüber berechtigt war, so waren, historisch betrachtet, auch diese Übertreibungen notwendig. Man mußte mit massiven Infektionsdosen arbeiten, um bei dem nicht immer geeigneten Tiermaterial die ätiologische Bedeutung der einzelnen Bakterien als Erreger bestimmter Infektionen sicher zu stellen. Heute kann es nun keinem Zweifel mehr unterliegen, daß beim Zustandekommen einer Infektion zwei Faktoren in wesentlicher Weise mit in Betracht kommen: erstens die Virulenz der infizierenden Bakterien, und zweitens die Disposition des zu Infizierenden, welche eine Disposition der Tierart, ferner eine temporäre oder individuelle sein kann. Die beiden die Infektion bedingenden Faktoren stehen miteinander derart in Relation, daß eine sehr hohe Virulenz der Bakterien zu einer Erkrankung selbst bei geringer Disposition führen

Wesen der Infektion.

kann, während umgekehrt eine sehr große Disposition selbst relativ avirulenten Bakterien die Möglichkeit zu einer erfolgreichen Infektion gibt.

Infektion bedeutet ein Eindringen der Bakterien in den Körper, wozu wie erwähnt, entweder Disposition des Körpers oder Virulenz (der Bakterien) erforderlich ist. Aber erst nach dem Eindringen der Bazillen in den Körper beginnt nochmals der Kampf der Schutzkräfte des Körpers gegenüber den eingedrungenen Bazillen, ein Kampf, dessen Phasen die klinischen Erscheinungen uns vor Augen führen und dessen Wesen wir in dem Kapitel über Immunitätstheorien einer näheren Betrachtung zu unterziehen haben.

Virulenz.

Von dem ersten Faktor, der das Zustandekommen der Infektion in wesentlicher Weise bedingt, der Virulenz, haben wir schon gesagt, daß voraussetzungslos eine Erklärung nicht möglich ist. Wir wissen, daß man von virulenten und avirulenten Bakterien spricht, daß es eine Steigerung der Virulenz und eine Abschwächung derselben gibt. Im allgemeinen kann man etwa sagen, daß ungünstige äußere Verhältnisse (wie z. B. eine Abweichung vom Optimum der Temperatur) die Virulenz abschwächen, jedoch gilt nicht das Umgekehrte: Günstige äußere Verhältnisse erhöhen die Virulenz nicht unbedingt. Zur Erhöhung der Virulenz muß eine gewisse Auslese unter den Bakterien zu Stande kommen, in der im Kampf ums Dasein die weniger virulenten Individuen untergehen. Dies geschieht am ausgesprochensten im Tierkörper und darum erhöhen zweckmäßige Tierpassagen die Virulenz ad maximum, darum bildet die Tierpassage die Methode der Virulenzsteigerung *κατ' ἐξοχήν*; umgekehrt führt Wachstum der Bakterien im Wohlleben z. B. auf künstlichen Nährböden, wo der Kampf ums Dasein für die einzelnen Individuen so weit als überhaupt denkbar ausgeschaltet ist und keine Auslese zu Stande kommt —, rapid zum Verlust der Virulenz.

Wenn häufig von den krankmachenden Eigenschaften der Bakterien gewissermaßen verächtlich gesprochen wird, so beruhen diese Erfahrungen gewöhnlich auf Laboratoriumskulturen, bei denen meist ein fast vollständiger Verlust der Virulenz eingetreten ist. Auf die Gründe, warum Tierpassagen durch zweckmäßige Auslese der weniger virulenten Bakterien zur Steigerung der Virulenz führt, kommen wir gleich zu sprechen.

Die Virulenz ist auch nichts Absolutes. Es gibt bei Bakterien keine absolute Virulenz und keine absolute Avirulenz. Das will praktisch ausgedrückt bedeuten: unter bestimmten äußeren Verhältnissen können avirulente Bakterien — sogar Saprophyten — Virulenz entfalten und umgekehrt können virulente Bakterien von den Schutzkräften des Körpers überwältigt werden. Virulenz ist also das Vermögen der betreffenden Bakterien, sich gegenüber den Schutzkräften des Körpers zu erhalten, resp. zu vermehren. Wir treffen hier zum ersten Mal auf den Begriff der Schutzkräfte des Körpers, auf den wir bei den weiteren Besprechungen immer wieder werden rekurrieren müssen. Es ist daher eine Erklärung der Bakterienvirulenz nicht möglich, ohne mit dem einen Begriff zugleich die Schutzkräfte des Körpers einzuführen. Aus dieser Fassung der Definition geht hervor, warum Passagen (Überimpfungen) nur bei geeigneten Tieren, d. h. bei Tieren mit einem gewissen Grad der Empfänglichkeit der Bakterien zur Steigerung der Bakterienvirulenz führen, während bei unempfänglichen Tieren, bei denen die im Kampf mit den Schutzkräften des Körpers übriggebliebenen Bakterien sich zum Schluß nicht vermehren, nicht zu einer Steigerung, sondern zu einer Abschwächung der Virulenz führen.

Unsere therapeutischen Bestrebungen gehen gewöhnlich darauf hinaus, Mensch oder Tier — mit mehr oder weniger Erfolg — gegen Bakterien und ihre Produkte zu immunisieren. Umgekehrt und nicht ohne Erfolg hat man nun versucht, Bakterien gegen die Schutzkräfte des Körpers zu immunisieren, indem man sie durch dauernden Kontakt mit dem betreffenden Immunserum an die Immunkörper zu gewöhnen versuchte (cf. Cohn, Z. f. H. Bd. 45, H. 1 und andere).

Theorie der Bakterienvirulenz von R. Pfeiffer.

Um ein Verständnis für diese Versuchsanordnung zu gewinnen, müssen wir auf die geistreiche Virulenztheorie von R. Pfeiffer und Friedberger eingehen, obwohl sie wegen technischer Versuchsschwierigkeiten nicht als absolut bewiesen gelten kann. Sie eröffnet trotzdem die Möglichkeit eines Verständnisses für die komplizierten bei der Bakterienvirulenz in Betracht kommenden Verhältnisse und führt uns zugleich mitten in die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie hinein. Nach Pfeiffer besitzen die Bakterien einen Rezeptorenapparat. Zum Zustandekommen einer Bakterienauflösung ist es nur erforder-

lich, daß einzelne dieser Rezeptoren mit den Stoffen im Serum, die zu einer Auflösung führen, besetzt sind. Die Zahl der Rezeptoren schwankt aber bei den einzelnen Bakterienindividuen außerordentlich: je mehr Rezeptoren ein Bacterium besitzt, um so mehr vermag es von dem Schutzstoff im Serum (dem sogenannten Immunkörper) an sich zu verankern, welcher die Bakterienauflösung bewirkt. Diese Stoffe im Serum, die wir mit Lysin oder im speziellen mit Bakteriolysin bezeichnen, werden durch die Verankerung an einen Bacillus der Möglichkeit beraubt, weitere Bakterien aufzulösen. Je virulenter die Bakterien sind, um so mehr Rezeptoren besitzen sie und um so mehr sind sie daher in der Lage, diese Lysine an sich zu ketten, auf diese Weise andere Bakterien vor der Lyse zu beschützen und deren Weiterentwicklung zu ermöglichen. Die Bakterien, die bei einer virulenten Infektion der Auflösung verfallen, übernehmen gewissermaßen eine Winkelriedrolle, indem sie die Mehrheit der lytischen Kampfkräfte auf sich konzentrieren und durch ihren Tod das ungestörte Wachstum der übriggebliebenen Bakterien ermöglichen.

Mit dieser Theorie wäre das Wesen der Virulenz erschöpfend und einwandsfrei erfaßt, wenn nicht, wie schon oben bemerkt, infolge Schwierigkeiten der technischen Versuchsanordnung der absolute Beweis für diese Theorie noch ausstünde. Der Nachweis des Rezeptorenapparates erfolgt nämlich in der Weise, daß vor dem Versuch der Titer eines Serums, d. h. sein Gehalt an bakteriolytischen Immunstoffen bestimmt wird, daß dann die betreffenden — virulenten oder avirulenten — Bakterien hineingesät werden — deren Rezeptoren so den bakteriolytischen Immunkörpern Gelegenheit geben, sich an ihrem Rezeptorenapparat zu verankern. Die Voraussetzung bei diesen Versuchen war nun die, daß virulente Bakterien, falls die Theorie richtig ist, eine größere Zahl der bakteriolytischen Immunkörper an sich verankern mußten, als avirulente. Der Nachweis wurde dadurch erbracht, daß die hineingesäeten Bakterien, nachdem sie Zeit gehabt haben, sich mit den bakteriolytischen Immunkörpern zu beladen, abzentrifugiert werden und daß dann das Serum erneut auf seinen Gehalt an bakteriolytischen Immunkörpern geprüft wird, wobei die Differenz mit der ersten Titerstellung die Menge der von den Bakterienrezeptoren verankerten Immunkörper ergibt.

Tatsächlich verankern denn auch die Bakterien die Immunkörper und zwar die virulenten Bakterien mehr als die avirulenten, aber die Differenzen sind nicht deutlich genug, um allein eine Erklärung für

die außerordentlich großen Differenzen der Eigenschaften virulenter und avirulenter Bakterien zu geben.

Virulenztheorie von Marx und Woithe.

Zu erwähnen ist noch eine weitere Virulenztheorie, die aus morphologischen Eigenschaften der Bakterien einen Schluß auf ihre Virulenz ziehen wollte. Es handelt sich um die besonders bei den Diphtheriebazillen wohlbekannten Babes-Ernst'schen Körperchen: Gebilde, welche innerhalb der Bakterien liegen und durch morphologische und tinktorielle Eigenschaften gut charakterisiert sind. Die Tatsache, daß es möglich war, in den winzig kleinen Bakterien morphologische Differenzierungen nachzuweisen, hat anfänglich außerordentlich großes Aufsehen erregt. Die Diskussionen, ob es sich bei diesen Körnchen um ein dem Zellkern vergleichliches Gebilde handle, haben schon längst wieder aufgehört und auch die Anschauung, daß auf dieser Grundlage sich eine morphologische Virulenztheorie aufbauen ließe (Marx und Woithe), hat sich als nicht stichhaltig erwiesen. Es handelt sich wahrscheinlich bei den Babes-Ernst'schen Körperchen um Sekretionsprodukte, deren Ausscheidung wohl mit den vitalen Eigenschaften, aber nicht gerade mit der Virulenz in Zusammenhang steht. Wie wir oben schon gesehen haben, ist starkes Wachstum und starke Vermehrungsfähigkeit der Bakterien, also eine starke Vitalität im gewöhnlichen Sinne, durchaus nicht immer gleichbedeutend mit Virulenz.

Disposition.

Noch schwieriger als die Definition der Virulenz ist die Definition der Disposition. Eine Disposition ist einerseits vorhanden, wenn die Schutzkräfte des Körpers gegenüber einer bestimmten Infektion nicht in genügender Weise vorhanden sind (was meistens auf quantitative Verhältnisse der Schutzkräfte bezogen werden muß). Eine individuelle oder temporäre Disposition ist dann vorhanden, wenn die Schutzkräfte des Körpers durch irgendwelche Einwirkung geschädigt oder an Zahl herabgesetzt sind. Daß solche Differenzen individueller Art vorkommen, geht schon allein aus der allbekannten Tatsache hervor, daß selbst bei einer schweren Seuche nur ein Teil der Befallenen zu Grunde geht, ein anderer Teil schwer und wieder ein anderer nur leicht erkrankt. Neuere Tierversuche haben nun gezeigt, daß selbst eine Schutzimpfung versagen kann, wenn man gleichzeitig andere giftige Bakterienprodukte (natürlich in an sich nicht tödlicher Dosis) injiziert. Weiter

führen an sich inoffensive Tetanussporen bei Überhitzung des Tieres zur Erkrankung. Abkühlen oder Erhitzen macht Tiere, die gegen Tetanus oder Milzbrand immun sind, für diese Infektionen empfänglich, durch Übermüdung (Charrin-Roger) kann man Milzbrandunempfindliche Ratten an Milzbrand erkranken machen (was nach Weichardts Untersuchungen über Ermüdungstoxine wahrscheinlich auf die schon oben erwähnte gleichzeitige Injektion von Giften zusammen mit Infektionserregern zurückgeführt werden kann).

Diese Beobachtungen bei Tierexperimenten sind von großer Bedeutung, weil sie eine Erklärung für viele klinische Erfahrungen gewähren und weil die wissenschaftliche Bakteriologie und Hygiene durch Überschätzung des einen Faktors des Infektionserregers lange Zeit in scheinbarem Widerspruch zu den klinischen Erfahrungen gestanden hatte. So wichtig es einesteils ist, die Verbreitung der Infektionserreger zu hindern. so erforderlich ist es, sowohl für den Einzelarzt, wie für die soziale Hygiene, die Disposition des einzelnen Individuums, wie ganzer Volksklassen für bestimmte Erkrankungen zu kennen und herabzusetzen. Die Tatsache. daß psychische Einwirkungen, mangelhafte Ernährung, Alkoholvergiftung, schlechte Wohnungsverhältnisse, kurz aufeinanderfolgende Geburten, Gefängnisaufenthalt, wie psychische Depressionen überhaupt das Auftreten von Infektionen, speziell von Tuberkulose, begünstigen, steht unwiderleglich fest. Das Gemeinsame all dieser scheinbar so verschiedenen Einwirkungen liegt in der allgemeinen Schädigung des Organismus, durch welche die Einzelzellen — und damit die Schutzkräfte des Körpers gegenüber Infektionen — geschädigt werden.

Ganz besonders interessant liegen die Verhältnisse bei der Tuberkulose. Eine latente inaktive Tuberkulose verleiht einen hochgradigen Schutz: ein Schutz, der jedoch mit Recht mit einer Munitionskammer einer Festung verglichen worden ist, bei welcher jederzeit die Schutzwirkung sich in zerstörende Kräfte bei einer Explosion umsetzen kann. Unter der Einwirkung psychischer und somatischer Schädigungen kann jederzeit ein Aktivwerden der latenten Prozesse eintreten, wie dies zur Evidenz die Erfahrungen aus den Gefängnissen beweisen, wo nach den getroffenen Maßregeln eine von außen kommende Infektion von Tuberkelbazillen auszuschließen ist und von innen heraus aus der angegebenen Veranlassung ein Aktivwerden der bei der Mehrzahl der Menschen ja vorhandenen (inaktiven) tuberkulösen Herde eintritt.

Zu erwähnen ist weiter als ein die Disposition steigerndes Moment, das Trauma und die mechanische Schädigung. An Stellen, die ein Trauma getroffen hat, lokalisieren sich mit Vorliebe im Organismus kreisende Bakterien (Osteomyelitis, Knochen- und Gelenktuberkulose usw.). [Unter Umständen kann aber eine solche Lokalisierung, die durch erhöhte Gewebsdisposition bedingt ist, dem Organismus auch zum Vorteil gereichen. Ein einfacher Versuch zeigt dies. Injiziert man einem Kaninchen in die Pleurahöhle Streptokokken, so werden sie rasch resorbiert und es kommt zu Sepsis. Hat man vorher durch Aleuronatinjektionen die Pleurahöhle in Reizzustand versetzt, so bleibt der Prozeß auf die Pleurahöhle lokalisiert.]

---

2. Vorlesung.

Die Schutzkräfte des Körpers. — Die humoralen Theorien der Immunität, Metschnikoffs Phagozytentheorie. — Die Entstehung von Eiterungen. — Die Opsonintheorie in ihrer Beziehung zur Phagozytoselehre. — Die Aggressinlehre.

Die Schutzkräfte des Körpers.

Im vorigen Kapitel haben wir von den Schutzkräften des Körpers und von den Waffen der Bakterien, soweit sie sich in ihrem Rezeptorenapparat ausdrücken, gesprochen. Hiermit sind die Eigenschaften der Bakterien aber nicht erschöpft, sondern nur die Waffen der lebenden Bakterien. Bei der Mehrzahl der Bakterien tritt aber die Giftigkeit nicht während ihres Lebens in Erscheinung, sondern nur bei ihrer Auflösung, wofür R. Pfeiffer den treffenden Vergleich mit einer Schlange gebraucht hat, die noch beißt und dadurch tötet, nachdem man ihr den Kopf abgeschlagen hat. Die physiologische Giftwirkung der Bakterien beruht so im wesentlichen darauf, daß beim Absterben der Bakterien giftige Stoffe frei werden (die sogenannten Endotoxine). Bei jeder Infektion gehen nun Bakterien zu Grunde und darum werden bei jeder Infektion, mag sie zum Tode führen oder mag sie durch die Schutzkräfte des Körpers überwunden sein, durch die Auflösung der Bakterien derartige Giftstoffe frei. Der oben angeführte Winkelriedvergleich ist darum aber nicht falsch. Die Konzentration der lytischen Stoffe des Serums auf die sich aufopfernden Bakterien spielt die Rolle, daß der Rest der Bakterien sich vermehren kann. So lange der Kampf zwischen Tier und Bakterien noch unentschieden ist, hält sich die Vermehrung der Bakterien und die Auflösung derselben ungefähr die Wage und erst nachdem der Kampf zu Ungunsten des Körpers entschieden ist, erfolgt die maßlose Vermehrung, welche die Ver-

anlassung dafür war, daß man lange die mechanische Verdrängung durch die Bakterien bei den Infektionen als Todesursache ansah (z. B. bei Milzbrand). Tatsächlich erfolgt aber der Tod nicht durch die lebenden, sondern nur durch die aufgelösten Bakterien. Eine lebhafte Vermehrung der Bakterien ist nur darum ungünstig, weil eine Beseitigung derselben allein durch Auflösung erfolgen kann und eine starke Vermehrung die Gefahr setzt, daß bei der Auflösung große Giftmengen frei werden: größere, als mit dem Fortbestand des Lebens des infizierten Organismus vereinbar sind.

Bedeutung der Bakteriolyse für den Verlauf der Infektion.

Der heutige Stand unseres Wissens läßt sich in folgende zwei Sätze, die auf den R. Pfeiffer'schen Grundlehren beruhen, zusammenfassen. Radziewsky stellte fest, daß auch bei der virulenten Infektion eine Bakterienauflösung zu Stande kommt. Wolff-Eisner entfernte vor allem das „auch" und formte den Satz so um, „nur durch die sich auflösenden Bakterien kommt überhaupt der Tod zu Stande". Es seien die Beweispunkte hierfür ganz kurz aufgeführt. Bei Tierversuchen gibt es im allgemeinen zwei Ausgänge. Das Tier wird bakterienfrei und gesund oder das Tier stirbt, nachdem sich die Bakterien sehr lebhaft vermehrt haben. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es einen Grenzfall, in dem das Tier stirbt, obwohl sämtliche Bakterien zu Grunde gegangen sind. Es ist dies der wichtige Grenzfall des sogenannten sterilen Todes, der kaum anders gedeutet werden kann, als daß das Tier mit der bakteriellen Infektion durch seine Schutzkräfte fertig geworden ist, daß aber bei der Auflösung der Bakterien so viel Giftstoffe in Freiheit gesetzt worden sind, daß die tödliche Minimaldosis überschritten worden ist. Als Beweismomente sind ferner zu erwähnen die Versuche mit der Injektion und speziell mit der Reinjektion abgetöteter Bakterienleiber, bei der es ebenfalls gelingt, den Tod der Tiere ohne Bakterienvermehrung herbeizuführen. Die Wirkung der Bakterien führt Wolff-Eisner darauf zurück, daß es sich bei den Giftstoffen der Bakterien um die allgemeine Giftwirkung körperfremder Eiweißsubstanzen handelt. Diese ist bei einzelnen Bakterien unter Umständen potenziert, wie er hatte nachweisen können, daß auch in der Giftigkeit der einzelnen Eiweißarten ganz kolossale quantitative Unterschiede bestehen: daß z. B. die Giftigkeit des Serumeiweißes sich zu der des Spermas un-

gefähr so verhält, wie die Giftigkeit eines Typhusbazillus zu der eines Saprophyten. Da so die Wirkung der Bakterien in das große Grundgesetz der Giftwirkung des körperfremden Eiweiß einzuordnen ist, gibt es keine absolute Avirulenz und keine absolute Virulenz. Die Virulenz muß so naturgemäß ein relativer Begriff bleiben, weil besondere Verhältnisse, die einem Saprophyten eine ungestörte Vermehrung ermöglichen, dazu führen können, daß dann bei der Auflösung dieses relativ ungiftigen Bazilleneiweiß dieses in so großen Mengen zur Wirkung kommt, daß es analog dem relativ ungiftigen Serumeiweiß trotzdem zur Giftwirkung führt.

Die Tatsache, daß die Wirkung der Mehrzahl der Bazillen nur bei ihrer Auflösung in Erscheinung tritt, hat sich nur schwer und langsam in der Immunitätslehre und noch schwerer in der Klinik durchzusetzen vermocht. Es wollte den Ärzten, welche die Bakterienvermehrung in den zum Tode führenden Fällen einerseits und die Bakterienvernichtung in den zur Heilung führenden andererseits sahen, nur sehr schwer in den Sinn, daß die offensichtliche Bakterienvermehrung an dem Ausgang nur indirekt beteiligt ist, daß also die gewissermaßen im Verborgenen sich abspielende Bakterienauflösung die entscheidende Rolle spielen sollte. Es hat neuerdings Eisenberg diese Theorie etwas modifiziert, indem er ausführte, daß nicht nur bei der Auflösung der Bakterien Giftstoffe frei werden, sondern daß auch die lebens- und vermehrungsfähigen, sich nicht auflösenden Bakterien im Stande wären, Giftstoffe von sich zu schleudern. Am einfachsten und mit der Endotoxinlehre in vollkommener Übereinstimmung kann man sich diesen Vorgang in der Weise vorstellen, daß die Bakterien kleine Protoplasmasplitter von sich abschleudern, resp. sezernieren. Unstreitig kommt diese Theorie dem Kausalitätsbedürfnis des Klinikers, der den vor seinen Augen sich vermehrenden Bakterien gern eine Rolle zuweisen möchte, entgegen und wird unbedingt dazu führen, daß schneller als bisher die Endotoxinlehre in der alten oder neuen Form sich Eingang in die Klinik verschafft. In diesem Sinne ist die Modifikation zu begrüßen. Nur ist hervorzuheben, daß diese Modifikation keine wesentliche Differenz bedingt. Wie wir seit langem wissen, besteht das sogenannte Gesetz der Ewigkeit des Bakterienprotoplasmas: Während bei den höher organi-

sierten Tieren von den ganzen Zellkomplexen nur eine einzelne Zelle zur Fortpflanzung kommt, teilt sich das Bakterienprotoplasma fortwährend und die neue Zelle enthält im wesentlichen das Protoplasma der ursprünglichen Zellen. Es bleibt sich daher prinzipiell gleich, ob ich annehme, eine Bakterienzelle teilt sich in zwei Bakterien: eine Zelle verfällt der Auflösung, die andere vermehrt sich weiter usw. oder ob ich mir vorstelle, die lebende Zelle wirft von sich Protoplasma ab, d. h. sie teilt sich eben, wobei ein Teilungsprodukt sofort der Auflösung verfällt.

Von den Schutzkräften des Körpers haben wir bisher nur soweit gesprochen, als sie durch Lyse die Vernichtung der Bakterien herbeiführen. Wie wir gesehen haben, werden bei der Lyse der Bakterien gerade die Giftstoffe frei und die lytischen Schutzkräfte des Körpers wirken nur dann günstig, wenn es mit ihrer Hilfe gelingt, die Bakterien so schnell zu vernichten, daß vorher keine nennenswerte Mengen von Giftstoffen bei ihrer Auflösung freigeworden sind. Es ist dies eine der Grundtatsachen der Immunitätslehre, die für zahllose experimentelle Beobachtungen und Erfahrungen der Klinik die Erklärung liefert. Trotzdem darf man nicht umgekehrt die Bedeutung dieser lytischen Schutzkräfte unterschätzen, mit deren Hilfe wir täglich das Eindringen von Bakterien abwehren, resp. eingedrungene Bakterien so schnell vernichten, daß wir nicht einmal durch Krankheitserscheinungen von dem Eindringen Kunde erhalten haben. Neben diesen humoralen Schutzkräften gibt es aber auch zelluläre, die ihren Sitz in den Leukozyten haben. Die Vertreter der einzelnen Anschauungen streiten noch sehr lebhaft um den Vorrang und bildete dieser Kampf vor kurzem noch die Hauptstreitfrage in der Immunitätslehre. Obwohl die Bedeutung der Differenzpunkte wohl erheblich überschätzt wird, kommen wir auf diese Frage noch später ausführlich zurück.

Antitoxische Schutzstoffe im Serum.

Die Schutzkräfte, die sich im Serum finden, sind ebenfalls sehr vielgestaltig. Über die Bedeutung der einzelnen Komponenten der Serumschutzstoffe ist eine absolute Einigkeit noch nicht erzielt. Von dem einen Hauptschutzstoff, den Bakteriolysinen, haben wir schon gesprochen. Wir wollen schon jetzt eine zweite Hauptgruppe von „Schutzstoffen“, welche direkt gegen die Wirkung von Giften gerichtet ist, er-

wähnen, die Antitoxine, die sich von den Lysinen prinzipiell unterscheiden. Die Antitoxine haben zunächst eine sehr große historische Bedeutung, weil das Studium der gesamten Immunitätserscheinungen von ihnen ausging. Die Zahl der Toxine produzierenden Bakterien ist aber gegenüber der gesamten Zahl der in Betracht kommenden pathogenen Bakterien überaus gering.[1]) Die Antitoxine neutralisieren die von dem Bacillus gebildeten sezernierten Giftstoffe. Was aus den Toxin bildenden Bakterien nach Neutralisierung ihrer Toxine wird, ist bisher nicht sicher festgestellt. So viel ist aber sicher, daß die Toxin bildenden Bakterien sich nicht zu behaupten vermögen, wenn der Körper infolge der Anwesenheit von Antitoxin im Stande ist, ihre Toxine zu neutralisieren. Sie verfallen unter solchen Umständen symptomlos der Zerstörung durch Lyse, sie werden von Leukozyten phagozytiert oder, wie dies speziell bei der Diphtherie beobachtet ist, sie verbleiben längere Zeit unverändert an Ort und Stelle, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen auszulösen (Bazillenträger). Außer solchen nicht kranken Diphtheriebazillenträgern kommen auch Typhusbazillenträger vor.

Diese Bazillenträger haben eine große Bedeutung für die Ausbreitung von Krankheiten und Epidemien; speziell für die Entstehung von Diphtherie- und Typhusendemien haben solche Bazillenträger eine große Bedeutung gewonnen.

Für das befallene Individuum hat dieser Zustand im allgemeinen keine Bedeutung; die betreffenden Bakterien leben in seinem Organismus, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Trotzdem kommt es nicht zu einer Symbiose zwischen Bakterien und Körpersäften, wie dies z. B. bei Trypanosomenerkrankungen beobachtet wird, wo viele oder wenige Trypanosomen — ohne Krankheitserscheinungen zu verursachen — im Blute leben können. Der Fall, daß Bakterien — ohne Krankheitserscheinungen im Körper zu machen, also in Symbiose — im Blute leben, scheint nicht vorzukommen. Bei Bazillenträgern leben die Bakterien — ähnlich wie die Colibazillen des Darms — an Stellen des Körpers, wo sie nicht

---

[1]) Diphtherie, Tetanus, Rauschbrand, Botulismusbazillen sind allein Toxinbildner; den Dysenteriebacillus rechnet Kruse, Handbuch der Serumtherapie, Lehmann, München 1910, im Gegensatz zu Dörr neuerdings nicht zu den Toxinbildnern.

mit dem Serum oder Blut in Kontakt treten (Fehlen des Reaktionskontaktes, der nach meinen Anschauungen zur Antikörperbildung, aber auch zum Ausbruch von Krankheitserscheinungen erforderlich ist). Kommt es zum Kontakt, so können selbst die Colibazillen schwere Krankheitserscheinungen hervorbringen (Colisepsis), können Typhusbazillenträger an Typhus (resp. an einem Typhusrezidiv) erkranken.

Die humoralen Theorien der Immunität. Metschnikoffs Phagozytentheorie.

Seit langen Jahren beherrscht der Kampf zwischen der humoralen und der Phagozytentheorie die Immunitätsforschung, und auch heute noch wird diese Kampfstellung aufrecht erhalten, obwohl die Divergenzen zwischen beiden Theorien nicht mehr so tiefgreifender Natur sind — von den zahlreichen Differenzen in den Details natürlich abgesehen. Denn wenn die Phagocytentheorie in den weißen Blutzellen die Träger der Immunitätsphänomene annimmt, sieht doch auch die humorale Theorie der Serumwirkung die Hauptursprungsorte der Immunkörper (die im Serum kreisen) in den Zellen der hämatopoetischen Organe (den Mutterzellen der weißen Blutkörperchen).

Das Serum nimmt Sekrete sämtlicher Organe in sich auf und ist als das allgemeine Kommunikationsmittel sehr geeignet, die Immunität nach allen Stationen zu übertragen, selbst zu den Vorposten, wenn dort eine Infektion einzudringen versucht. Die gleiche Eignung besitzen allerdings die Phagozyten, die mit Eigenbeweglichkeit begabt im Serum kreisend, ebenfalls an alle Stellen gelangen können, an welche das Serum zu kommen vermag.

Serum und Phagozyten sind so tatsächlich die einzigen Substrate, welche infolge dieser gemeinsamen Eigenschaft für die Abtötung eingedrungener Bakterien in Betracht zu kommen vermögen.

Organimmunität.

Den einzelnen Organzellen scheinen in dieser Beziehung keine Funktionen zuzukommen, die ja auch nur dann eine Bedeutung hätten, wenn alle Zellen unabhängig von der Organdifferenzierung diese Eigenschaft als eine jeder Zelle immanente bewahrt hätten. Trotz-

dem spielen die Organe, wie ich kürzlich nachgewiesen habe (Zentr. f. Bakt., Bd. 47, H. 1/2), bei der Giftneutralisierung und zwar sowohl bei der von Toxinen, wie bei der von Endotoxinen, eine große Rolle. Auf diese zelluläre Immunität ist bisher so gut wie garnicht geachtet worden; an dem Vorhandensein dieser Organimmunität zur Neutralisierung von Giftstoffen kann aber gar kein Zweifel bestehen, und es wird die Aufgabe der künftigen Forschung sein, diese Bedeutung der Organimmunität in ihrem ganzen Umfang klarzustellen.

Metschnikoff'sche Phagozytenlehre.

Zum Verständnis der Metschnikoff'schen Phagozytentheorie ist ein kurzer hämatologischer Exkurs erforderlich.

System der Leukozyten.

Metschnikoff unterscheidet bekanntlich zwei Arten von Leukozyten: im wesentlichen die Makrophagen und die Mikrophagen, von denen den letzteren die Eigenschaft zukommt, Bakterien zu vernichten, während die Makrophagen die Aufgabe haben, absterbende körpereigene (oder hineingelangte körperfremde) Zellen und ferner Protozoen zu vernichten. Aber abgesehen davon, daß die Trennung der Protozoen von den Bakterien Schwierigkeiten macht, zeigen schon einfache orientierende Versuche, daß auch gegenüber Bakterien sich die sogenannten Makrophagen an der Bakterienaufnahme beteiligen (speziell gegenüber Tuberkelbazillen), und selbst im Metschnikoff'schen System wird diese Scheidung nicht streng durchgeführt, als den Makrophagen speziell den Lymphozyten bei der Tuberkuloseimmunität, eine führende Rolle zugeschrieben wird.

Interessanterweise hat auch Ehrlich eine Zweiteilung der Leukozytentypen in Lymphozyten und Leukozyten, in ungranulierte und granulierte Zellen durchgeführt, die sich mit der Metschnikoff'schen Scheidung zwar nicht in allen, doch aber in den Hauptpunkten deckt und auch das noch mit der Metschnikoff'schen Systematik gemeinsam hat, daß auf die Dauer diese strenge Scheidung nicht aufrecht zu erhalten war. Drei Gründe führte Ehrlich für die Trennung dieser beiden Leukozytentypen auf, in denen er das Fazit seiner langjährigen Studien über Leukozyten sah (Ehrlichs Schlußbetrachtungen, die Anämie Nothnagels, Pathologie und Therapie, Bd. 8, 1. Teil, Heft 3).

1. Die Leukozyten sind beweglich, die Lymphozyten unbeweglich.
2. Die Leukozyten granuliert, die Lymphozyten ungranuliert.

3. Die Leukozyten vermögen chemotaktischen Reizen zu folgen, die Lymphozyten nicht; wo sich im Blut usw. eine Vermehrung der Lymphozyten fand, mußte diese Lymphozytose durch eine mechanische Ausschwemmung erklärt werden.

Diese prinzipielle Scheidung zwischen Lymphozyten und Leukozyten hat sich nun in keiner Weise aufrecht erhalten lassen. Hirschfeld und Wolff-Eisner haben die Beweglichkeit der Lymphozyten nachgewiesen, mit Hilfe der Lymphozytenexsudate u. a. hat letzterer gezeigt, daß die Lymphozyten aktiv chemotaktischen Reizen zu folgen vermögen, und Michaelis und Wolff-Eisner haben in den Lymphozyten ebenfalls eine Granulation, die Azurgranulation nachgewiesen (vgl. Pappenheim, Schridde, Jagic u. a.).

Bei den unstreitig zwischen beiden Zelltypen vorhandenen Differenzen handelt es sich um eine Arbeitsteilung. Beide Zellarten entstehen voraussichtlich aus einer Zellart, den lymphoiden Zellen (Lymphoidzellen), welche die Fähigkeit behalten haben, bei Bedarf auch wieder Zellen der anderen Art bilden zu können. Es entspricht diese Theorie den bekannt gewordenen entwicklungsgeschichtlichen, vergleichend anatomischen und klinischen Beobachtungen (Lymphoidzellen-Leukämie, vgl. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 45, H. 5/6).

Die Metschnikoff'schen[1]) Mikrophagen entsprechen den Ehrlich'schen Leukozyten; die Makrophagen entsprechen im großen und ganzen den großen Lymphozyten Ehrlichs, zu denen noch einkernige Leukozyten (die sogenannten großen Mononukleären Ehrlichs) neben Zellen des Blutes, vor allem die Milzpulpazellen, — zu rechnen sind. Die sowohl an Zahl wie an Bedeutung unter den weißen Blutzellen mit in erster Linie stehenden kleinen Lymphozyten sind in dem Metschnikoff'schen Schema überhaupt nicht einzuordnen. Im wesentlichen ist aber doch die Phagozytenlehre dem ursprünglichen Ehrlich'schen Schema angepaßt; in der prinzipiellen Differenzierung der Leukozyten (im engeren Sinne, d. s. die polynukleären neutrophil granulierten Zellen), denen allein eine Rolle im Kampf mit den Bakterien zukommen soll, von den mononukleären Leukozyten, denen die Phago-

[1]) Metschnikoff, l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901.

zytose der Protozoen- und Körperzellen zugeteilt ist. Dadurch, daß die Forschungen der neuesten Zeit der Ehrlich'schen strengen Trennung der Leukozyten den Boden entzogen haben, ist gleichzeitig auch die morphologische Grundlage der Metschnikoff'schen Differenzierung der Makrophagen und Mikrophagen — soweit anatomische und physiologisch-biologische Beweise (Beweglichkeit) in Betracht kommen — erschüttert.

Im allgemeinen findet man Blut und Organe beim gesunden Tier frei von Mikroorganismen; die sofort beim Tode einsetzende Bakterienwanderung ins Blut zeigt uns, daß die etwa ins Blut eindringenden Bakterien während des Lebens sofort vernichtet werden müssen. Von französischen Autoren sind wiederholt Angaben gemacht worden, daß im Blute sich doch Bakterien intra vitam finden: aber gerade solche vereinzelten Befunde (soweit nicht eine fehlerhafte Technik für sie verantwortlich zu machen ist) beweisen ja — gerade in Verbindung mit der fast stets angetroffenen Sterilität des Blutes — daß fortwährend etwa ins Blut gelangte Bakterien abgetötet werden müssen, und daß der Körper die Kraft und das Bestreben hat, das Blut immer wieder von neuem steril zu machen; dies zeigt sich auch darin, daß das Blut, wenn es während einer Infektionskrankheit Bakterien in sich beherbergt hat, nach Überstehen der Krankheit wieder völlig bakterienfrei ist. Ebenso werden bakterienhaltige Pleura- und Gelenkergüsse häufig steril, oft in so kurzer Zeit, daß hierdurch bei der bakteriologischen Untersuchung diagnostische Schwierigkeiten entstehen können.

Diese Fähigkeit des Körpers, Bakterien zu vernichten, hat von Anfang an die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt und sind von diesem Punkte alle Versuche, eine Theorie der Immunität aufzustellen, ausgegangen. So hat man Kaninchen Fäulnisgemische injiziert und hat festgestellt, daß nach 48 Stunden das Blut wieder steril ist, falls das Tier die Infektion übersteht und nicht an zu massiger Infektion zu Grunde geht. An Stelle der Fäulnisgemische arbeiteten 1885 Fodor und Wyssokowitsch mit Reinkulturen und konnten so den Nachweis erbringen, daß viele Millionen Bakterien im Tierkörper abgetötet werden. Die Sterilität des Tierkörpers ist jedoch zunächst nur eine scheinbare und auf das kreisende

Blut beschränkte, denn die Bakterien geraten in die Filterapparate wie Milz, Knochenmark usw., und werden hier festgehalten, ebenso wie es Ernst Cohn (Zentralbl. f. Bakt. Bd. 32, H. 10) für das Argentum Credé, Wolff-Eisner (Zentralbl. f. Bakt. Bd. 47, H. 1/2) für die Toxine nachgewiesen hat. Die Bakterien verschwinden zunächst auch in den Fällen, in denen nachher die Infektion zum Siege gelangt, aus dem Blut, und diese Tatsache findet durch das Abfangen der Bakterien in Filtrierapparaten seine Erklärung; denn mit diesem Abfangen und dem hierbei erfolgenden Sterilwerden des Blutes ist die Vernichtung der Bakterien noch nicht entschieden, da diese davon abhängt, ob sie in den Filterapparaten auch zerstört werden.

Eine Sekretion von Bakterien, die in den Körper gelangt sind, spielt bei ihrer Vernichtung keine Rolle; wenn die Infektion überwunden wird, müssen sie demnach im Körper selbst zu Grunde gegangen sein.

Wodurch dies Zugrundegehen der Bakterien erfolgt, ist eine Streitfrage, die noch heute die Immunitätsforscher bewegt, welche in die Anhänger zellulärer oder humoraler Kräfte sich scheiden. Es besagen die beiden Kampfprogramme, daß die Bakterien entweder durch Zellen oder durch Serumkräfte der Vernichtung zugeführt werden.

Historische Darstellung der Immunitätsbeobachtungen.

Zuerst bewegten sich die Immunitätstheorien in humoraler Richtung. 1887 fand Fodor, daß Kaninchenblut auf Bakterien vernichtend wirkt. Er benutzte zum Nachweis dieser Bakterizidie das Plattenverfahren; Fischer und Baumgarten machten hiergegen das Bedenken geltend, daß bei dieser Methodik die Bakterien wiederholt vom Serum in Nährboden überimpft und hierbei eine Bakterizidie durch „Plasmolyse“ vorgetäuscht werden könnte, welche nur durch Differenzen in der isotonischen Konzentration des neuen Nährmediums bedingt ist.

1888 zeigten Flügge und Nuttall, daß man im hängenden Tropfen eine Zerstörung von Milzbrandbakterien beobachten kann, wenn man das Blutserum vom Huhn, Frosch, Taube oder Hammel anwendet; daß die Bakterien, der Wirkung des Serums ausgesetzt, zuerst schlechte Färbbarkeit aufweisen und dann körnig zerfallen. Sie zeigten weiter, daß Cholerabazillen in frischem, aktivem Immunserum 2—3 Stunden hindurch auf-

gelöst werden und daß dann erst eine Bakterienvermehrung einsetzt.

Buchner konnte dann feststellen, daß eine Temperatur von 55° die Bakterienzerstörenden Kräfte des Serums vernichtet, eine grundlegende Beobachtung, welche die später durch Ehrlich bewirkte Trennung der im Serum vorhandenen Schutzstoffe in Immunkörper (Ambozeptoren) und Komplement vorbereitet (Buchners Alexintheorie). Gegen diese humorale Theorie wurde von Behring und Nissen das Bedenken geltend gemacht, daß die im Plattenverfahren oder Mikroskop zu beobachtende Bakterienvernichtung mit der Resistenz, welche die betreffenden Tiere gegenüber der Infektion zeigten, nicht parallel geht, daß z. B. Tiere mit starker Bakterizidie des Serums für die Infektion empfindlich sind und umgekehrt. Ein Beispiel möge dies erläutern.

Es wirkt Rattenblut stark bakterizid, und trotzdem sind Ratten gegen Milzbrandinfektion empfänglich: Hundeblut ist gegenüber Milzbrandbazillen sehr wenig wirksam, und trotzdem sind Hunde mit Milzbrand kaum zu infizieren (Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1903 u. 1904).

So war der Stand der Dinge, als ungefähr um diese Zeit die Metschnikoff'sche Phagozytentheorie auftauchte, die sich heute noch einer ganz kolossalen Verbreitung erfreut. Man muß bei der Phagozytentheorie heute drei sehr verschiedene Fassungen streng auseinanderhalten, welche die Abänderungen der Theorie wiederspiegeln, durch welche die Theorie im Einklang mit inzwischen festgestellten Tatsachen erhalten werden sollte. Die Phagozytentheorie ist unstreitig eine zelluläre Theorie; sie aber als vitalistische im Gegensatz zu den humoralen zu bezeichnen, erscheint darum unrichtig, weil auch die humoralen durchaus vitalistischer Natur sind.

Erste Fassung der Metschnikoff'schen Phagozytentheorie.

Die ursprüngliche Fassung der Metschnikoff'schen Phagozytentheorie besagt folgendes: Die Leukozyten sind spezifische Kampfzellen. Ebenso wie die Amöben Bakterien zu ihrer Ernährung in sich aufnehmen, so fressen die Leukozyten tote, zur Resorption bestimmte Gewebe, ebenso auch lebende Bakterien. Wenn es den Leukozyten gelingt, alle Bakterien in sich aufzunehmen, so haben die Leukozyten gesiegt, und dieser Sieg ist identisch mit dem Überwinden der

Infektion. Gehen die Leukozyten dagegen bei dem Kampf zu Grunde, werden sie durch die von den Bakterien abgeschiedenen Gifte vernichtet, so bedeutet dies den Sieg der Bakterien, die Überwindung des Tierkörpers durch die Infektion.

Die von Metschnikoff angeführten Beweise für seine erste Fassung der Theorie sind im wesentlichen folgende:

1. die Sproßpilzerkrankung der Daphnien, welche für Ärzte von nur geringerem Interesse ist,
2. die Tatsache, daß die Recurrensspirillen in den Milzphagozyten verschwinden, wenn die Krankheitsattacke sich ihrem Ende nähert,
3. ein vom Erysipel hergenommenes Beispiel, bei welcher Erkrankung sich im Zentrum (wo es zur Heilung kommt) Leukozyten ohne Streptokokken finden, während peripher (wo die Erkrankung weiterkriecht) sich Streptokokken finden, ohne daß sich Leukozyten ihnen entgegenstellen.

Einwände von Baumgarten, Weigert usw.

Der erbittertste Gegner dieser Theorie erstand in v. Baumgarten, welcher der Metschnikoff'schen Lehre die seine entgegenstellte: die Leukozyten sind keine Kampfzellen, sondern sind Totengräber, die nur tote Bazillen fressen; allerhöchstens wollte er sie als Marodeure des Schlachtfeldes gelten lassen. Metschnikoff wandte gegen Baumgarten ein, daß Milzbrandbazillen im Innern des Froschleukozyten zu langen Fäden auswachsen und die Zelle sprengen können (siehe Bild bei Metschnikoff). Diese Entgegnung war gegenüber dem Baumgarten'schen Einwand sehr treffend, gleichzeitig zeigte Metschnikoff aber damit, daß mit der Aufnahme der Bakterien in den Leukozyten der Kampf durchaus noch nicht immer entschieden ist, wie es die ursprüngliche Metschnikoff'sche Theorie annimmt. Bei Tuberkulose z. B. können die Leukozyten geradezu Verschlepper der Infektion werden (Klebs u. v. a.).

Auch Weigert trat gegen die erste Fassung der Phagozytentheorie auf und wählte sich den von der Recurrenserkrankung hergenommenen Beweis Metschnikoffs zur Kritik. Es erschien ihm unverständlich, daß die Leukozyten die Recurrensspirillen nicht fressen, so lange sich nur einzelne Recurrensspirillen im Blute befinden und abwarten sollen (nach

Metschnikoffs Theorie), bis sich die Spirillen stark vermehrt haben. Mit der genialen Intuition, die diesem Forscher eigen war, erklärte er, es müßten andere Kräfte sein, welche den Leukozyten gerade in diesem Augenblicke das Eintreten in den Kampf ermöglichten. Übrigens verhindert gerade bei Febris recurrens und bei Malaria die Aufnahme der Krankheitserreger in die Leukozyten durchaus nicht, daß nach einiger Zeit die Infektion von neuem, oft mit verstärkter Kraft wieder ausbricht; von einem Sieg über die Infektion kann daher in dem Moment, wo die Phagozytose der Infektionserreger festzustellen ist, keine Rede sein.

Gegen die Phagozytentheorie wurde weiter noch angeführt, daß die Phagozytose bei der Gonorrhoe keine zur Heilung tendierende Bedeutung habe und daß ebenso die Phagozytose der Riesenzellen gegenüber Tuberkelbazillen bekanntermaßen nicht zur Ausheilung, sondern konstant zum Untergang der Zellen führe.

Metschnikoff seinerseits führte nun an, daß die Frösche bei 37° ihre Immunität gegenüber Milzbrand verlieren und daß Bakterien, in Kollodiumsäckchen eingebracht, auch in einem für die Infektion unempfänglichen Tierkörper zu wachsen vermögen. Beide sicherlich sehr interessante Beobachtungen bewiesen aber nichts für und nichts gegen die Phagozytenthorie. denn bei 37° ist neben den Leukozyten auch die vitale Tätigkeit aller anderen Zellen des Frosches geschädigt, und sind die im Kollodiumsäckchen befindlichen Bakterien auch vor der Einwirkung der ja nicht dialysierbaren Serumschutzstoffe ebenso wie vor der Einwirkung der Leukozyten geschützt.

Eine Reihe weiterer Tatsachen nötigten zu einer Umformung der Theorie. So konnte man feststellen, daß Meerschweinchen-Leukozyten virulenzlose Milzbrandbakterien phagozytierten, während sie die Phagozytose gegenüber virulenten Milzbrandbakterien nicht ausübten. Bei immunisierten Tieren dagegen bestand in dem Verhalten der Leukozyten zu virulenten und avirulenten Bakterien kein Unterschied. Die zweite Fassung der Metschnikoff'schen Theorie kann daher folgendermaßen ausgedrückt werden:

Zweite Fassung der Phagozytentheorie, positive und negative Chemotaxis.

Es gibt eine positive und negative Chemotaxis der Leukozyten. Virulente Bakterien wirken negativ chemotaktisch, avirulente positiv chemotaktisch

auf die Leukozyten. Die Immunität beruht im wesentlichen auf Phagozytose, daneben kommt jedoch auch noch eine extrazelluläre Lyse vor.[1])

Aber auch diese Fassung der Metschnikoff'schen Theorie ist unbedingt nicht aufrecht zu erhalten, denn trotz positiver Chemotaxis tritt durchaus nicht selten der Tod der Tiere ein (z. B. bei Mäuseseptikämie nach Vérigo, ferner bei intravenöser Infektion des Kaninchens mit Milzbrand, nach eigenen Versuchen häufig bei Paratyphusinfektion, bisweilen auch bei Cholera- und Typhusinfektion). Ganz konstant ist der tödliche Ausgang trotz positiver Chemotaxis bei Toxininjektion, auf welche Metschnikoff ja bekanntlich die Phagozytentheorie ausgedehnt wissen wollte. Die Phagozyten werden häufig bis zur 100fachen Dosis letalis von Toxinen positiv chemotaktisch beeinflußt, ohne daß der tödliche Ausgang hierdurch in irgend einer Weise beeinflußt würde.

Die Versuche Richard Pfeiffers und seiner Schule (Kolle, Marx, Radziewski, Ascher, Friedberger, A. Wolff-Eisner u. a.) erwiesen zur Evidenz, daß neben der Phagozytose eine extrazelluläre Auflösung von Bakterien vorkomme. Hiermit mußte sich die Metschnikoff'sche Theorie schließlich abfinden, und es folgte nunmehr die dritte Fassung der Metschnikoff'schen Theorie:

Die dritte Fassung der Phagozytentheorie.

„Die Phagozytose ist zum Zustandekommen der Immunität die wichtigste Erscheinung. Die Immunitätsphänomene sind an die Leukozyten direkt oder indirekt geknüpft. Die Leukozyten sind die Bildner der Immunkörper und des Komplements, so daß auch die extrazelluläre Lyse in letzter Instanz auf die Leukozyten zurückzuführen ist."

---

[1]) Nur anmerkungsweise sei der hyaline Saum der Bakterien, den Metschnikoff als Giftsaum und Träger der negativen Chemotaxis ansieht, berührt. Es handelt sich sicherlich nur um eine Defensiveinrichtung der Bakterien, nicht um eine aggressive. Nuttall zeigte, daß auch giftsaumtragende Bakterien zerstört werden können. Metschnikoff entgegnete, daß diese Bakterien auch schon einmal phagozytär aufgenommen, aber wegen ihrer Giftigkeit wieder ausgestoßen worden seien, so daß also auch diese Bakterien nicht ohne Leukozytenwirkung ihrer Zerstörung entgegengehen. Es sei hier erinnert an die Radziewski'schen Befunde (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 37), daß auch bei virulentester Infektion Bakterienzerstörung zu beobachten sei, ein Befund, der von Wolff-Eisner (Berl. klin. Wschr. 1903, Nr. 17—20) dahin erweitert und umgeändert wurde, daß auch bei virulentester Infektion nicht nur Zerstörung von Bakterien vorkomme, sondern daß der Tod nur durch die der Auflösung zugeführten Bakterien zu Stande komme.

In dieser Fassung sind die Differenzen zwischen der zellulären und der humoralen Theorie durchaus nicht mehr unüberbrückbar, denn auch die Vertreter der humoralen Theorie nehmen an, daß in letzter Instanz die Immunkörper und Komplemente von Zellen sezerniert werden und für einen speziellen Fall (Typhus) haben Pfeiffer und Marx (Zeitschr. f. Hyg., Bd. 27, 1898) sogar nachgewiesen, daß die Produktion der Immunkörper in den hämatopoetischen Organen erfolge. Ob man nun noch annehmen will, daß nicht nur die Jugendformen, sondern auch die ausgewachsenen Leukozytenformen Immunkörper zu produzieren vermögen, kann große prinzipielle Differenzen nicht mehr bedingen.

Der Kampf um die dritte Fassung der Phagozytentheorie.

Metschnikoff führte jedoch auch um die dritte Fassung seiner Theorie einen erbitterten Kampf fort. Denn die Leukozyten sollten nach ihm das Komplement nicht eigentlich sezernieren, sondern nur dann abgeben, wenn sie durch Leukolyse (Phagolyse) zerstört werden. Nur wo Leukozyten zu Grunde gegangen sind, sollte daher eine extrazelluläre Zerstörung von Bakterien möglich sein. In gleicher Weise sollten die Erscheinungen des sogenannten Resistenzversuches[1]) Erklärung finden; hier sollte die Phagozytose dadurch bedingt sein, daß die Leukozyten durch die vorhergehende Bouilloninjektion ins Peritoneum gegen Auflösung gefestigt worden sind.

Dieser Versuch, die Phagozytentheórie sensu strictiori zu halten, ist, wie man sieht, etwas gekünstelt, denn eine Zerstörung von Leukozyten geht fortwährend im Tierkörper vor sich; es müßten daher nach Metschnikoffs Konzeption konstant Komplemente im Serum kreisen, und ist eben wegen des konstanten Vorhandenseins des Komplements im Serum die Leukolyse für die Phagozytoselehre belanglos; speziell beim Resistenzphänomen nimmt Metschnikoff an, daß die hier er-

---

[1]) Unter Resistenzphänomen versteht man folgendes: Nach peritonealer Injektion steriler Flüssigkeit (Bouillon, Kochsalzlösung usw., z. B. auch nukleinsauren Natriums) entsteht im Peritoneum eine aseptische Entzündung und Exsudatbildung. So lange diese Entzündung anhält, besteht eine lokale (auf das Peritoneum beschränkte erhöhte Resistenz gegen bakterielle Infektionen. Ich habe diese Resistenz auf die Mobilisierung der Schutzkräfte des Körpers zurückgeführt und die Wirkung der Bier'schen Stauung wieder auf das Resistenzphänomen bezogen (Münch. med. Wschr. 1906, Nr. 23). Neuerdings hat die Miculicz'sche Schule mit Erfolg versucht, das Resistenzphänomen durch Injektion von nukleinsaurem Natrium 20—24 Stunden vor der Operation für die Bauchchirurgie nutzbar zu machen.

kennbare Phagozytose dadurch zu Stande kommt, daß durch die „injection préalable“ die Leukozyten gegen Leukolyse gefestigt sind und darum eine extrazelluläre Auflösung von Bakterien nicht zu beobachten ist. — Aber man kann sich leicht überzeugen, daß auch im Resistenzversuch extrazelluläre Bakteriolyse stattfindet (Pfeiffer) und weiter konnte ich nachweisen (mit vitaler Färbung), daß, wenn irgendwo, hier eine Resistenz der Leukozyten nicht besteht und Leukolyse in ausgedehntestem Maße vorhanden ist. (Berl. klin. Wschr. 1903, Nr. 17—20.)

Metschnikoff suchte weiterhin diese seine Theorie durch sehr komplizierte Versuche zu stützen. Er glaubte, zeigen zu können, daß im Blut**plasma** kein Komplement, im Blut**serum** dagegen Komplement vorhanden ist, d. h., daß bei Vermeidung von Leukozytenzerstörung (im Plasma) das Komplement fehlt. Es ist bisher übrigens noch nicht einmal sicher nachgewiesen, daß die Leukozyten sicher den Ort der Komplementbildung darstellen (Ascher, Schneider, Arch. f. Hyg. 1909) und wird daher dieser Teil der Theorie jetzt wohl allgemein abgelehnt.

Darstellung des Ergebnisses des Kampfes um die Phagozytenlehre.

Nach diesem Überblick über die Metschnikoff'sche Phagozytentheorie ist der Stand der Tatsachen zur Zeit folgender: es werden Bakterien von Leukozyten aufgenommen; es kommt diesem Vorgang sicherlich eine Bedeutung zu, daneben spielt die extrazelluläre Lyse unbedingt eine große Rolle. Die extrazelluläre Lyse kommt durch das Zusammenwirken zweier Stoffe: des lytischen Immunkörpers (oder Ambozeptors) mit dem Komplement zu Stande. Diese Stoffe werden von Körperzellen, z. B. u. a. von den Jugendformen der Leukozyten, in den hämatopoetischen Organen sezerniert, eventuell ist es auch nicht ausgeschlossen, daß auch die ausgewachsenen Leukozyten sich an der Produktion dieser Stoffe beteiligen.

Der extrazellulären Lyse kommt wahrscheinlich eine größere Bedeutung zu, als sie sich nach der direkten Beobachtung der extrazellulären Bakterienauflösung ergibt. Denn während die von den Leukozyten aufgenommenen Bakterien sehr leicht färberisch nachzuweisen sind, entzieht sich die Auflösung der Bakterien der Kenntnisnahme, weil die sich auflösenden Bakterien nicht mehr färberisch darzustellen sind. Aus den Beobachtungen bei Infektionskrankheiten, die speziell bei der Tuberkulose recht weit vorgeschritten sind, müssen wir den Schluß ziehen, daß der Auflösung von Bakterien (die aus

ihren Wirkungen zu erkennen ist, obwohl sie sich gerade bei Tuberkelbazillen fast vollkommen unserem Gesichtssinn entzieht), eine große Bedeutung zukommt (vgl. die Ausführungen auf S. 110).

Brücken zwischen humoraler und Phagozytentheorie.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, daß zwischen Phagozytentheorie und humoraler Theorie durchaus keine unüberbrückbaren Differenzen zu bestehen brauchten. Es wäre sinnlos, leugnen zu wollen, daß der Phagozytose bei den Immunitätsvorgängen eine Bedeutung zukommt. Es ist in dieser Beziehung von Interesse, daß Wolff-Eisner in einer aus dem Pfeiffer'schen Institut stammenden Arbeit zum erstenmale eine Brücke zwischen diesen Anschauungen zu schlagen versucht hat, die man lange Zeit durch eine Welt geschieden erachtete (Berl. klin. Wschr. 1903, Nr. 17—20). Es läßt sich nämlich farbenanalytisch nachweisen, daß in den Leukozyten Oxydationsvorgänge gegenüber den phagozytär aufgenommenen Substanzen vor sich gehen. Man weiß weiter, daß eine Antiendotoxinbildung nicht oder nur in geringem Maße im Serum stattfindet und daß schließlich die meisten Endotoxine (sogar auch Toxine) gegen Oxydationsvorgänge sehr empfindlich sind. Mit der Aufnahme von Bakterien in Leukozyten ist somit außer der Bindung des Endotoxins an sessile Gewebsrezeptoren und durch Attraktion der einzige bisher bekannte Weg gegeben, die furchtbare Wirkung der Endotoxine auf den Körper zu neutralisieren.

Nach diesen Betrachtungen müssen wir die Frage aufwerfen: worauf beruht denn eigentlich die faszinierende Wirkung, welche die Metschnikoff'sche Theorie in ihrer ursprünglichen Fassung noch heute auf weite Kreise ausübt?

Es muß hierbei erwähnt werden, daß noch heute oftmals Arbeiten erscheinen, welche die ursprüngliche Fassung der Metschnikoff'schen Theorie unterstützen, eine Position, die Metschnikoff selbst seit vielen Jahren als unhaltbar aufgegeben hat. Es müßten in künftigen Arbeiten eigentlich unbedingt die drei verschiedenen Fassungen, welche die Metschnikoff'sche Theorie im Laufe der Zeit erhalten hat, strikt unterschieden werden.

Was diesen Rückfall selbst noch in die erste Prägung der Metschnikoff'schen Theorie immer wieder veranlaßt, ist die Tatsache, daß bei allen experimentellen Infektionen (und auch bei der natürlichen Infektion) diejenigen Fälle unbedingt

eine Neigung zu günstigem Ausgang besitzen, bei welchen eine reichliche Phagozytose festzustellen ist. Wie wir bei der Besprechung der Bakteriolysine und Opsonine noch sehen werden, tritt eine Phagozytose dort ein, wo die Bakterien sensibilisiert sind (d. h. mit Immunkörpern oder Opsonin beladen), wie dies Weigert (s. w. o.) schon voraus geahnt hatte.

Wie wir weiter sehen, entscheidet der Bakteriolysingehalt nicht allein das Schicksal des Tieres, sondern dies hängt noch von anderen Faktoren ab, doch ist ceteris paribus der größere Gehalt an Lysinen von Vorteil und darum eine starke Phagozytose als ein Indikator für vorhandene sensibilisierende Immunkörper, ein Zeichen, das cum grano salis als günstig anzusehen ist. Es gehört ein großes Maß von Kritik dazu, sich von diesem, immer von neuem einwirkenden Eindruck zu emanzipieren. Der Grund, warum bei günstig verlaufenden Infektionen die Phagozytose überwiegt, liegt in einem einfachen biologischen Gesetz begründet (Pfeffer'sches Gesetz der positiven und negativen Chemotaxis), das auch für Bakterien gültig ist und besagt: „eine bestimmte Konzentrationsdifferenz einer chemotaktisch wirksamen Substanz wirkt auf die Leukozyten positiv chemotaktisch; überschreitet die Konzentration einen bestimmten Grad, so tritt die umgekehrte Wirkung, eine negative Chemotaxis, ein.“

Es läßt sich leicht feststellen, daß kleine Mengen körperfremder Eiweißsubstanz, also auch kleine, von Bakterien stammende Endotoxinmengen, positiv chemotaktisch, große Endotoxinmengen negativ chemotaktisch wirken. Da naturgemäß die Fälle, in denen nur kleine Endotoxinmengen freigeworden sind, häufiger zur Heilung und die umgekehrten Fälle häufiger zum Exitus führen, so wird es leicht verständlich, daß bei oberflächlicher Betrachtung der hier vorliegenden Verhältnisse sich leicht die Anschauung festsetzt, daß das Vorhandensein von Phagozytose und die Heilung der Infektion im Kausalkonnex miteinander stehende Begriffe seien. Man muß schon viel und kritisch experimentieren, um die in das Schema sich nicht einordnenden Grenzfälle aufzufinden. So z. B. den bei Typhus- und Cholerainfektion vorkommenden sogenannten sterilen Tod bei vorhandener positiver Phagozytose: es ist dies der Grenzfall, in dem durch die bakteriziden Kräfte des Körpers sämtliche Bakterien der Auflösung zugeführt sind: die Endotoxinkonzentration aber noch nicht die Grenze überschritten hat, wo die positive Chemotaxis in die negative umschlägt und wo trotzdem schon die durch Auflösung

von Bakterien schon freigewordene Endotoxinmenge genügt hat, den Tod des Tieres herbeizuführen. So sieht man ferner garnicht so selten (besonders häufig bei Paratyphusinfektion) den Tod von Versuchstieren bei reichlichem Vorhandensein von Bakterien trotz ausgesprochenster Phagozytose im Peritoneum. Solche Fälle stehen mit der zweiten Fassung der Metschnikoff'schen Theorie (mit der günstigen Wirkung der positiven Chemotaxis auf den Ausgang der Infektion, s. d.) in absolut unlöslichem Widerspruch.

Zusammenfassung des gegenwärtigen Standes der Phagozytenlehre.

Eine kurze Zusammenfassung des gegenwärtigen Standes der Phagozytenlehre ergibt folgendes:

1. die Leukozyten fressen Bakterien, wenn Leukozyten in Bakteriennähe vorhanden sind, besonders also im sogenannten Resistenzversuch;
2. die Phagozytose ist eine verstärkte, wenn die Bakterien sensibilisiert sind, also mit Ambozeptor (Immunkörper, Opsonin) beladen sind;
3. darum ist reichliche Phagozytose ein Indikator für das reichliche Vorhandensein von Ambozeptoren (Bakteriolysinen);
4. da im allgemeinen das Vorhandensein von Bakteriolysinen (s. d.) ceteris paribus vorteilhaft für das Überstehen einer Infektion ist, darum ist die Phagozytose der Indikator für einen eventuell günstigen Verlauf der Infektion. Die Phagozytose allein für das Überwinden der Infektion verantwortlich zu machen, bedeutet eine allerdings naheliegende Verwechslung von Indikator und zu Grunde liegender Ursache;
5. daß nicht bei allen Fällen mit starker Phagozytose die Infektion günstig verläuft (z. B. Paratyphus, Tuberkulose), liegt einerseits darin begründet, daß Vorhandensein von Bakteriolysinen (s. d.) und Überwinden der Infektion noch nicht identisch ist; weiter daran, daß die tötende Dosis an Bakteriengift und die negativ chemotaktisch wirkende Dosis nicht zusammenfällt. So kommen tödliche Infektionen trotz positiver Chemotaxis bei Typhus, Cholera, Tuberkulose, besonders auch bei Paratyphus vor;
6. den Leukozyten verbleibt auch nach dieser Sachlage die wichtige Funktion der Zerstörung von Endotoxinen wahrscheinlich durch oxydative Vorgänge, eine Eigen-

schaft, welche die Bedeutung der Leukozyten bei der Bekämpfung der Infektion als sehr groß erscheinen läßt, weil andere anti-endotoxische Kräfte nicht oder nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stehen.

7. daß die Komplementbildung durch zu Grunde gehende Leukozyten erfolgt, ist nicht erwiesen. Wenn das Komplement trotzdem in dieser Weise entstehen sollte, enthält das im Körper kreisende Blutserum stets freies Komplement, weil das Serum der Träger der aus den zu Grunde gehenden Leukozyten herstammenden Stoffe ist.

Die Entstehung von Eiterungen.

Im Anschluß an die Phagozytoselehre soll ganz kurz eine Definition der Eitererregung gegeben werden. Im allgemeinen versteht man unter Eitererregern ganz bestimmte Bakterien (die Staphylokokken und die Streptokokken), doch ist diese Anschauung eigentlich irreführend, da jedes körperfremde, resorbierbare Eiweiß in der geeigneten Konzentration auf Leukozyten positiv chemotaktisch und somit eitererregend zu wirken vermag. Die positiv chemotaktische, eitererregende Wirkung tritt bei bakterieller Infektion aber erst dann ein, wenn Bakterien durch Auflösung zu Grunde gehen, und so ist indirekt das Auftreten von Eiter ein Zeichen für das Zugrundegehen von Bakterien und in diesem Sinne unter Umständen (wie es auch klinisch vielfach aufgefaßt wird) nicht immer ein ungünstiges Zeichen, daß Eiterbildung durch eine Lokalisierung des Krankheitsherdes die „Sepsis" verhindert.

Die Opsonintheorie in ihrer Beziehung zur Phagozytenlehre.

Auf die Definition, die Technik der Opsoninversuche und ihre diagnostische, prognostische und therapeutische Bedeutung gehen wir im speziellen Teil ausführlich ein (vgl. S. 113).

Wir haben uns an dieser Stelle nur mit der Tatsache zu beschäftigen, daß die Opsoninerfahrungen häufig als Beweis für die Richtigkeit der Phagozytentheorie angesehen werden, einfach darum, weil ja bei Opsoninversuchen die von Leuko-

zyten gefressenen Bakterien gezählt werden. Diese Auffassung ist aber eine durchaus irrtümliche. Denn gerade bei den Opsoninversuchen zeigt es sich eindeutig, daß die Phagozytose, welche die Leukozyten ausüben, durch das Serum bestimmt wird und daß die von den Leukozyten allein ohne Serum ausgeübte Phagozytose (die sogenannte Spontanphagozytose) fast gleich Null ist. Es zeigt sich ferner, daß bei Verwendung von nicht ganz frischem Serum zur Herbeiführung einer Phagozytose Komplement hinzugefügt werden muß, da die von Metschnikoff in den Leukozyten selbst angenommenen Komplemente zur Herbeiführung einer Phagozytose nicht ausreichen. Allerdings zeigt sich auch bei Opsoninversuchen sehr bald die Notwendigkeit einer Berücksichtigung beider Faktoren, einer Kombination der Phagozyten und humoralen Theorie. Denn Versuche von Wolfsohn und Wolff-Eisner ergeben, daß auch bei Opsoninversuchen die Rolle der Leukozyten nicht zu vernachlässigen ist, indem bei Anwendung des gleichen Serums die phagozytotische Kraft von Leukämieleukozyten geringer ist als von normalen, und die von Meerschweinchenleukozyten[1]) geringer, als die von Menschenleukozyten. Die Angaben über Leukämieleukozyten haben durch Versuche von französischen Autoren Bestätigung gefunden.

Die Aggressinlehre.[2])

Die Aggressinlehre wurde von Bail und seiner Schule aufgestellt und schien eine Zeitlang für die Immunitätslehre und die immunisierende Therapie geradezu revolutionierend wirken zu wollen. Bail nahm an, daß die Bakterien spezifische aggressive Stoffe hervorzubringen vermögen, welche die Schutzkräfte des Körpers lahm legen. Es gelang mit diesem Aggressin auch Immunisierungen gegenüber Bakterien herbeizuführen, und es kamen den Aggressinen nach den Bail'schen Versuchen folgende Haupteigenschaften zu:

Aggressine (gewonnen durch Filtration von mit Bakterien erzeugten Exsudaten durch Chamberland-Kerzen) vermögen

[1]) Diese letzten Versuche beziehen sich nur auf Opsonierung von Tuberkelbazillen.
[2]) Ausführliche Literatur in Sauerbeck: Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. Wiesbaden 1907.

zusammen mit Bakterien injiziert, untertödliche Infektionen zu tödlichen zu machen und avirulenten Bakterien Virulenz zu verleihen. Des weiteren wirken sie, zusammen mit Bakterien injiziert, negativ chemotaktisch auf Leukozyten. Hierin liegt auch die Verbindung der Aggressinlehre mit der Phagozytentheorie, indem in der Fernhaltung der Leukozyten die durch die Aggressine bewirkte Paralyse der Körperschutzkräfte gesehen wurde.

Aggressine und ihre Beziehungen zu den Endotoxinen.

Alle diese Eigenschaften der Aggressine lassen sich erklären, wenn man annimmt, daß die bakteriellen Exsudate, wie es auch garnicht anders sein kann, aufgelöste Bakteriensubstanzen (Endotoxine) enthalten. Diese Endotoxine addieren sich zu den von der Infektion herstammenden Endotoxinen und bewirken, daß die Dosis letalis früher, als sonst erreicht wird. Es handelt sich also um ein einfaches Additionsphänomen, welches gleichzeitig die Spezifizität der sogenannten Aggressine und ebenso auch die negativ chemotaktische Wirkung erklärt, welche nicht vom Aggressin allein, sondern **nur** im Kontakt mit homologen Bakterien ausgeübt wird. Wie aus den vorhergehenden Betrachtungen leicht zu ersehen ist, kann speziell die negative Chemotaxis für Grenzfälle kein Charakteristikum der Aggressine sein, und tatsächlich gelang es mir, auch bei Aggressinversuchen, positive Chemotaxis zu sehen. Ja es kommt vor, daß ein Aggressinexsudat neben Endotoxinen noch freies Bakteriolysin enthält, und kann ein solches Aggressin durch die Doppelwirkung des vorhandenen Endotoxins und des Bakteriolysins (welches neues Endotoxin aus den Bakterien freimacht) geradezu hervorragende endotoxische aggressive Wirkungen entfalten. (Nicht veröffentlichte eigene Versuche.)

Die Versuche der Wassermann'schen Schule, die zeigten, daß man auch in vitro (durch Extrahierung von Bakterien) Flüssigkeiten gewinnen kann, welche alle Eigenschaften der Aggressine an sich tragen, bewiesen vollends, daß es sich bei den Aggressinversuchen um eine Addition von giftiger Bakterienendotoxin-Substanz zu den Stoffen handelt, welche aus den injizierten Bakterien freiwerden.

Als eine besondere Lehre innerhalb der Immunitätsforschung kann die Aggressinlehre nicht angesehen werden, weil das Aggressin nicht als ein spezifischer, von den Bakterien se-

zernierter, bis dahin unbekannt gebliebener Stoff anzusehen ist. Trotzdem sind die sorgfältigen und mühevollen Arbeiten Bails und seiner Schule nicht umsonst ausgeführt worden; sie haben in sehr wesentlicher Weise unsere Kenntnis von den Endotoxinen und ihren Wirkungen vermehrt und haben uns speziell die Möglichkeit gegeben, eine Form der Endotoxine zu finden, die es selbst bei diesen labilen Stoffen gestattet, mit wirksamen Endotoxinlösungen Versuche anzustellen.

3. Vorlesung.

Die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie. — Weitere Folgerungen aus dieser Konzeption. — Zusammenfassung über die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie.

Die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie.[1])

Die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie bedeutet eine bahnbrechende Tat in der Entwicklung der Immunitätsforschung. Es ist viel darüber gestritten worden, ob sie die Bedeutung eines Dogmas zu beanspruchen habe; ja man unterschied Anhänger der Theorie verschiedener Observanz. Wer dieses tut, wird weder dem Wesen der Seitenkettentheorie, noch dem Genie ihres Schöpfers gerecht, denn die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie ist ein Bild, das in der Lage war, den Stand der Immunitätsforschung zu präzisieren und das es erleichterte, die Ergebnisse der Immunitätsforschung zu popularisieren. Ihre größte Bedeutung lag aber in ihrem heuristischen Wert, in den neuen, auf dem Boden der Theorie möglich gewordenen präzisen Fragestellungen, auf welche das Experiment dann eine Auskunft zu geben vermochte. In diesem Sinne stehen ebenso die Freunde wie die Gegner der Seitenkettentheorie auf dem Boden dieser Theorie.

Als Ausgangspunkt der Theorie ist wohl die Tatsache anzusehen, daß gegenüber bestimmten Giften, die als Toxine bezeichnet werden, der Körper die Fähigkeit erlangt, unempfindlich zu werden, und daß die Körpersäfte (das Serum) eines solchen Individuums auch die Eigenschaft erlangen, ein zweites, an sich nicht unempfindliches Individuum ebenfalls gegen die Wirkung dieses Giftes zu schützen. Auch gegenüber chemischen Giften (wie Morphium und zahlreichen anderen) tritt eine Unempfindlichkeit des Körpers ein, aber diese Unempfindlichkeit führt nicht dazu, daß das Serum des unempfindlichen Tieres ein anderes

[1]) Literatur s. bei Römer, Die Seitenkettentheorie.

empfindliches Tier gegen die Wirkung des Giftes zu schützen vermag. So nimmt man im letzteren Fall wohl mit Recht an, daß es sich um eine Gewöhnung der Zellen handelt, in einer bestimmten Konzentration des Giftes in den Körpersäften zu leben (siehe Kapitel: Überempfindlichkeit).

Bei der übertragbaren Unempfindlichkeit gegenüber Toxinen nimmt die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie das Vorliegen folgender Verhältnisse an, durch welche alle beobachteten Tatsachen ihre vollkommene Erklärung finden.

Toxine, Toxoide.

Das Toxin ist nach Ehrlich ein Molekülkomplex, der eine Giftgruppe (Toxophore Gruppe) besitzt und ferner eine Gruppe (Haftgruppe, haptophore Gruppe), welche sich an die Zelle anlagert und auf diese Weise die Giftgruppe in die Zellennähe bringt.

Folgerungen aus dieser Konzeption, die durch die Tatsachen ihre Bestätigung finden, sind: Paßt die haptophore Gruppe nicht auf analoge Zellgruppierungen (Zellrezeptoren), so kann eine Giftwirkung nicht zu Stande kommen, ebenso dann nicht, wenn die haptophore Gruppe des Toxins schon im Serum besetzt worden ist und es ihr so unmöglich wird, in die zur Wirkung erforderliche Zellnähe zu gelangen. Isolierte Zerstörungen der toxophoren Gruppe allein heben ebenfalls jede Giftwirkung des Toxins auf: es ist dies die sogenannte Toxoidbildung.

Ist das Toxin mit seiner haptophoren Gruppe an einen Zellrezeptor herangetreten, so ist damit die Giftgruppe in Zellnähe gelangt und vermag so eine Wirkung auf die Zelle auszuüben. Hiernach sind dann zwei Ausgänge möglich. Die Giftwirkung ist entweder so groß, daß die Zelle ihren Untergang findet, oder aber die Zelle vermag sich der Giftwirkung zu erwehren, indem sie den ganzen Rezeptor (an dem sich das Toxin verankert hatte) abstößt. Hierdurch verhindert die Zelle das weitere Einwirken des Giftes und kann versuchen, die erlittene Schädigung des Zellorganismus zu reparieren. Die Eliminierung des Giftes ist aber nur gelungen, indem gleichzeitig an der Zelle ein Defekt entstand; die Zelle hat den Rezeptor verloren, an welchem das Toxin seinen Angriffspunkt gefunden hatte. Soweit der Körper der höheren Organismen überhaupt Defekte zu ersetzen vermag, erfolgt die Neubildung in stärkerem Maße, als der einfachen Defekt-

deckung entsprechen würde (Weigerts biogenetisches Grundgesetz). In dem uns vorliegenden Fall wird der verloren gegangene Zellrezeptor im Überschuß ersetzt, und die neugebildeten Rezeptoren bleiben dann nicht an der Zelle haften, sondern werden zum Teil (ins Serum) abgestoßen. Das sind theoretische Konstruktionen, die aber das Bild der bei der Giftwirkung und bei der Antitoxinbildung zu beobachtenden Tatsachen auf das Getreulichste widerspiegeln.

Weitere Folgerungen aus dieser Konzeption.

Kreisen solche Rezeptoren im Serum, so vermögen sie sich mit der haptophoren Gruppe des Toxins schon im Serum zu verbinden. Sie verhindern dann also, daß die haptophore Gruppe des Toxins an Zellen herangeht, verhindern damit jede Giftwirkung des Toxins. Die abgestoßenen Zellrezeptoren neutralisieren daher die Toxinwirkung, wirken demnach als Antitoxine. Diese abgestoßenen Zellrezeptoren entfalten die gleiche Wirkung auch außerhalb des Körpers, in dem sie entstanden sind, und darum ist mit dem Serum die Unempfindlichkeit gegen Toxine übertragbar (sogenannte passive Immunisierung, die bei der Serumtherapie Anwendung findet).

Antitoxine.

Diese Antitoxine können, was in den Einzelheiten den Praktiker weniger interessiert, mittels einer ziemlich komplizierten Methode, die speziell von Ehrlich ausgearbeitet ist, gemessen werden. Es beruht hierauf die Titrierung der antitoxischen Heilsera, die im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie für Deutschland ausgeführt wird.

Diese abgestoßenen Zellrezeptoren, die Antitoxine, die nur mit einer Haftgruppe (haptophoren Gruppe) ausgestattet sind, sind die einfachsten Rezeptoren; es gibt aber auch noch kompliziertere. Im Gegensatz zu letzteren bezeichnet Ehrlich die Antitoxine als Rezeptoren erster Ordnung. Andere Zellrezeptoren gelangen nach Injektion von Serum, Bazillen usw. zur Abstoßung. Sie besitzen ebenso wie die Toxine (die als abgestoßene Rezeptoren der Bazillen aufgefaßt werden können) neben der haptophoren Gruppe eine fermentative, an welche eine Funktion angeknüpft ist (Toxophore, agglutinierende, präzipitierende Gruppe usw.). Solche Rezeptoren werden als Rezeptoren zweiter Ordnung bezeichnet.

Komplizierte Antikörper, Lysine usw.

Noch komplizierter ist der Bau der Lysine, das sind Rezeptoren, welche nach Einverleibung von Zellen, z. B. von roten Blutkörperchen, oder auch von Bakterien in das Serum abgestoßen werden. Sie werden

als Rezeptoren dritter Ordnung bezeichnet und besitzen zwei haptophore Gruppen, von denen eine sich an die zu lysierende Zelle anlegt, ohne daß jedoch die spezifische lytische Wirkung früher eintritt, als bis ein aktivierendes Ferment — das sogenannte Komplement — sich an die zweite haptophore Gruppe angelegt hat.

Um alle diese verschiedenen Rezeptorenapparate einheitlich auffassen zu können — so verschiedene Wertigkeit den einzelnen auch zukommt — hat man den Begriff des Antigens eingeführt, worunter man eine Substanz in dem Organismus versteht, deren Einführung in den Organismus die Abstoßung von Rezeptoren irgend welcher Ordnung zur Folge hat. Diese abgestoßenen Rezeptoren werden häufig als Antikörper bezeichnet, und es können diese sowohl Rezeptoren erster Ordnung (Antitoxine) sein, wie auch Präzipitine, Agglutinine, Lysine, also Rezeptoren zweiter oder dritter Ordnung.

Um Irrtümer zu vermeiden, spricht man daher am besten an Stelle von Antikörpern, weil man bei diesen im Sinne des Antitoxins leicht eine Neutralisierung voraussetzt, von Reaktionsstoffen (Reaginen).

Zusammenfassung über die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie.

Die Injektion von Toxin führt entweder durch Giftwirkung zum Tode des infizierten Tieres, oder es kommt zu einer Abstoßung von Zellrezeptoren erster Ordnung (Antitoxine). Diese neutralisieren Toxine und zwar so, daß eine bestimmte Menge Toxins und Multipla davon durch eine bestimmte Menge Antitoxins und entsprechende Multipla abgesättigt wird (Gesetz der konstanten Proportionen). Ist das Toxin schon an die Zellrezeptoren gegangen, so ist eine Losreißung des Toxins von den Zellrezeptoren nicht, oder nur durch sehr große Mengen Antitoxins möglich. Hierauf beruhen zum größten Teile die Mißerfolge bei der antitoxischen Tetanustherapie, weil beim Ausbruch der ersten Tetanuserscheinungen das Gift schon an den Zellrezeptoren verankert ist.

Nach Injektion von Eiweißsubstanzen und von Bakterien werden, von den Lysinen abgesehen, Zellrezeptoren zweiter Ordnung abgestoßen: Präzipitine und Agglutinine, welche die Eigenschaft haben, in vitro mit dem homologen Eiweiß oder Bakterien zusammengebracht, eine Ausflockung des Eiweiß

Uebersicht über die Rezeptoren verschiedener Ordnung.

Die Injektion einer Substanz v. Antigencharakter erzeugt

Rezeptoren				
erster Ordnung	←—	Antitoxine	—→	nach Injektion von Toxinen
zweiter Ordnung	←—	Präzipitine	—→	nach Injektion von Eiweiß
		Agglutinine	—→	nach Injektion von Bakterien
dritter Ordnung	←—	Lysine*)	—→	nach Injektion von Zellen-Zytolysine: Hämolysine, Spermolysine, Nephrolysine, Hepatolysine usw.
↓ auch benannt		Zwischenkörper, Immunkörper, Abozeptor, Präparator, Fixateur, Desmon, Substance sensibilisatrice		nach Injektion von Bakterien Bacteriolysine: Typholysine, Choleralysine usw.

*) Diese entfalten ihre spezifische Wirkung nur, wenn das aktivierende Ferment (das Komplement), auch Zytase und Alexin benannt, hinzutritt.

(Präzipitation, s. diese), oder eine Zusammenballung der Bakterien (Agglutination, s. diese) hervorzurufen.

Die Injektion von Körperzellen und Bakterien bewirkt neben Abstoßung von Rezeptoren zweiter Ordnung (Agglutininen, Präzipitinen) auch die Abstoßung von Rezeptoren dritter Ordnung (der Lysine), welche erst nach Hinzutreten von Komplement eine Lyse der betreffenden Elemente herbeiführen (Hämolysine nach Injektion von Erythrozyten, als Beispiel für die Gruppe der Zytolysine, ferner Bakteriolysine usw.). Kommt es nicht zu einer Lyse, so bewirkt das Herantreten eines Rezeptors dritter Ordnung an die betreffenden Elemente eine Präparierung für die Phagozytierung (cf. auch die Nicollesche Theorie im Abschnitt Überempfindlichkeit).

Es liegt im Wesen der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie, anzunehmen, daß nur die Zellen Antitoxine, resp. Antikörper produzieren können, welche für die Giftwirkungen empfindlich sind. Diese Anschauung stieß auf vielfachen Widerspruch besonders seitens Buchner und Grubers, welche gerade für die nichttoxinbeeinflußten Zellen die Antitoxinproduktion forderten. Wie neuere Untersuchungen ergeben, scheinen tatsächlich die Zellen an der Produktion der Antikörper besonders stark beteiligt zu sein, welche durch die Giftwirkung nicht in besonderem Maße alteriert worden sind.

Widerspruch fand ferner die Annahme der Präformation der verschiedenen Rezeptoren, welche nach Ehrlich im Verlaufe des gewöhnlichen Lebens als Rezeptoren für die Aufnahme von Nahrungsstoffen dienen sollten. Letztere Annahme erscheint tatsächlich etwas unwahrscheinlich, weil sich die Nahrungsaufnahme nicht auf dem Wege der Rezeptorenbesetzung vollzieht, und wir wissen, daß diese Art der Eiweißresorption nur dann in Betracht kommt, wenn der normale Mechanismus der Darmresorption (siehe Abschnitt über Präzipitine) gestört ist. Gruber u. a. nehmen an, daß die Rezeptoren erst unter dem Toxinreiz gebildet resp. sezerniert werden, doch erklärt diese Hypothese diese Vorgänge weniger gut als die Ehrlich'sche Annahme.

Rezeptoren und Nahrungsaufnahme.

Die Inbeziehungsetzung der Rezeptorenwirkung mit der Nahrungsaufnahme ergibt sich aus der historischen Genese der Seitenkettentheorie: beeinflußt durch die organische Chemie, besonders die Farbstoffchemie, nahm Ehrlich im Protoplasma einen Hauptkern und Seitenketten an. Im Hauptkern dürfen keine Veränderungen vor sich gehen, ohne das Leben der Zelle selbst zu tangieren. Oxydation und Reduktion gehen nun, wie Ehrlich 1882 in farbenanalytischen Ver-

suchen zeigte, an den Seitenketten des Protoplasmas vor sich. Das Gleiche nahm er für die Ernährung der Zelle an. Aber gerade die aus der Seitenkettentheorie sich ergebende weitere Entwicklung zeigt, daß die Zellernährung mit großer Wahrscheinlichkeit nicht an den Rezeptoren, sondern durch Diffusion und Dialyse vor sich geht.

Die Tabelle (S. 38) gibt eine Übersicht über die verschiedenen Reaktionsstoffe, welche nach Einverleibung verschiedener Stoffe entstehen. Sie gibt gleichzeitig eine Anschauung über die zahlreichen Benennungen, welche die einzelnen Stoffe bekommen haben und welche, solange man ihre Synonymität nicht kennt, eine außerordentliche Erschwerung des Verständnisses der Immunitätsvorgänge (vgl. Deycke und Muchs im Vorwort zitierte Ausführungen) bedingen.

Es wird nun noch beobachtet, daß z. B. die Injektion eines Lysins die Produktion eines Antilysins zur Folge hat (Ambozeptor-Antiambozeptor), doch sind diese Verhältnisse infolge der Schwierigkeiten der Versuchsanordnung noch nicht genügend geklärt.

4. Vorlesung.

Die Überempfindlichkeit. — Definition. — Die verschiedenen Formen der Überempfindlichkeit. — Die vasomotorische Natur der Überempfindlichkeitskrankheiten und die Frage der Spezifizität. — Die Beweise für die vasomotorische Natur der Überempfindlichkeitserscheinungen. — Theorien über das Wesen und Zustandekommen der Überempfindlichkeit. — Die praktische Bedeutung der Überempfindlichkeit. — Passive Übertragung der Überempfindlichkeit.

Die Überempfindlichkeit.

Die Überempfindlichkeit ist eine gesetzmäßig auftretende Erscheinung, deren Bedeutung für die Immunitätsforschung und für das Wesen der Immunität überhaupt gar nicht hoch genug eingeschätzt werden kann. Erst in den letzten Jahren hat sich die Aufmerksamkeit der Forscher diesen Phänomenen und ihren Gesetzen zugewandt: die historische Entwicklung der Lehre von der Überempfindlichkeit wird an anderer Stelle dargelegt (vgl. S. 90).

Definition.

Unter Überempfindlichkeit versteht man den Zustand, daß ein Organismus, auf den ein Reiz schon einmal oder öfter eingewirkt hat, auf jede Wiederholung des Reizes stärker reagiert, als ein anderer Organismus derselben Art, auf welchen der gleiche Reiz zum erstenmale einwirkt. Um unter den Begriff der Überempfindlichkeit zu fallen, muß die Differenz in der Reaktion so augenfällig sein, daß sie nicht auf individuelle Differenzen der Empfindlichkeit bezogen werden kann. Die durch die frühere Einwirkung eines Reizes entstandene Sachlage ist folgende: Im allgemeinen reagiert der Körper in der Weise, daß er gegenüber häufiger auf ihn einwirkenden Reizen

sich abstumpft (Adaption, Akkommodation, Akklimatisation). Diese Reizanpassungen beziehen sich im allgemeinen auf physikalische Verhältnisse, wie Wärme, Kälte, Wind, Staub usw. Das gleiche Gesetz gilt aber auch gegenüber zahlreichen chemischen Einwirkungen. Mit dieser allgemein bekannten Tatsache muß jeder Arzt täglich rechnen, wenn er z. B. irgend ein beliebiges Arzneimittel längere Zeit anwenden will. Der Mechanismus dieser Gewöhnungen ist ein sehr vielfältiger. Soweit die Gewöhnung an chemische Gifte, z. B. an Alkohol oder Morphium in Betracht kommt, gewöhnen sich die Zellen daran, in einer bestimmten Konzentration dieses in den Säften kreisenden Stoffes zu leben (wie sich dies an einzelligen Organismen experimentell leicht nachweisen läßt); sie leben bei geeigneter Versuchsanordnung ungestört in einer Konzentration eines Stoffes, der bei mangelnder Gewöhnung als „Gift“ wirkt. Hieraus folgt, daß mit der Toleranz gleichzeitig eine Gewöhnung an die Zufuhr des Giftes verbunden sein muß, da nach einem bekannten biologischen Gesetz jede Änderung der für die Zelle isotonisch gewordenen Säftekonzentration als ein Reiz wirkt, der die erneute Zufuhr des betreffenden Stoffes fordert.

Gewöhnungen an Gifte.

Gewöhnung an Toxine.

Eine gänzlich andere sehr wichtige Art der Gewöhnung des Organismus besteht gegenüber bestimmten Bakteriengiften (Toxinen, vgl. Abschnitt Seitenkettentheorie). Es handelt sich hier um hochmolekulare, von Bakterien sezernierte Gifte, die nicht wie Salzlösungen in die Zellen hineindiffundieren können. Sie werden von Rezeptoren, die an den Zellen sitzen, gebunden und auf diese Weise wird die Giftwirkung auf die Zellen ausgeübt. Unter Umständen können dann diese Zellrezeptoren als freie Rezeptoren ins Serum abgestoßen werden: die Giftbindung vollzieht sich dann fern von der Zelle, und eine Giftwirkung auf die Zelle tritt nicht ein. In diesen wenigen Worten ist der Kern der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie enthalten, dieser geistvollen, bildlichen Darstellung und Zusammenfassung der im Experiment sich darbietenden Tatsachen, welche ungezwungen erklärt, warum bei der Unempfindlichkeit gegen Toxine (bei der sogenannten antitoxischen Immunität) nicht analog dem Morphinismus ein Toxinismus (eine Gier nach Toxin) auftritt. Bei der Toxintoleranz sind die Zellen nicht an eine andere Säftekonzen-

tration gewöhnt und haben daher keinen Hunger nach Toxin; dagegen verleiht die Zelle ihrem Hunger nach Salzen, sei es Kochsalz, sei es Morphin und andere Salze, Ausdruck, wenn eine Veränderung in der Salzkonzentration eintritt, selbst dann, wenn diese Änderung in einer Rückkehr zu den normalen Verhältnissen besteht.

Eine Überempfindlichkeit entsteht nach der Injektion einer jeden körperfremden Eiweißsubstanz (Serum, Organeiweiß, Bakterieneiweiß), sie tritt bei Wiederholungen der Injektion in Erscheinung.

Diese kürzeste von mir gegebene Fassung des Überempfindlichkeitsbegriffes war im Gegensatz zu der bis dahin herrschenden Anschauung: die Injektion eines Antigens führt zur Unempfindlichkeit, die zutreffendste.

Die Fassung ist natürlich zu kurz, um alle Einzelfälle mit zu umfassen. Die nach Injektion eines Toxins eintretenden Folgen sind nicht für alle Fälle miteingeschlossen. Man würde vielleicht zutreffender sagen, die Injektion einer körperfremden Eiweißsubstanz, welche die Bildung lytischer Antikörper auslöst, führt zur Überempfindlichkeit, aber hier wäre in die Definition meine, doch erst als richtig zu erweisende Theorie des Wesens der Überempfindlichkeit mit eingeführt.

Die Manifestationen der Überempfindlichkeit werden weiter noch sehr wesentlich modifiziert nach der Reizempfänglichkeit des betreffenden Individuums für die Giftwirkung der bei wiederholter Injektion in Freiheit gesetzten Substanz, durch sessile Rezeptoren u. a. mehr.

Das Verständnis der Überempfindlichkeitsphänomene ist darum so spät den Forschern aufgegangen, weil es sich bei der Überempfindlichkeit um den Ausdruck der kompliziertesten Zellphänomene handelt, deren Auffassung noch dadurch erschwert wird, daß wir hier nicht die an der Einzelzelle sich abspielenden Erscheinungen beobachten und deuten können, sondern darauf angewiesen sind, aus den beobachteten Reaktionserscheinungen Schlüsse auf die in den Zellen selbst sich abspielenden Vorgänge zu ziehen. Im gegenwärtigen Moment sind wir im großen und ganzen soweit, daß wir genug Beobachtungsmaterial gesammelt haben, um die Überempfindlichkeit als ein gut umrissenes und gut definierbares Phänomen zu kennen, ohne daß bisher über ihr Wesen Übereinstimmung

vorhanden wäre, obwohl wir auch hier schon immerhin über wertvolle Kenntnisse verfügen.

Die verschiedenen Formen der Überempfindlichkeit.

Wir kennen heute verschiedene Formen der Überempfindlichkeit. Zusammengefaßt können wir sagen, daß die Überempfindlichkeit in zwei Formen sich darbieten kann, welche für das Individuum eine sehr verschiedene Wertigkeit besitzen. Die Überempfindlichkeit kann sich entweder in einem schnellen Ablauf der Reaktionserscheinungen in zeitlicher Beziehung kundgeben oder es kann vor allem ein verstärkter Ablauf der Reaktionserscheinungen im Vordergrund der Erscheinungen stehen.

Die Überempfindlichkeitsreaktion kann im letzteren Fall so stark werden, daß der Tod des betreffenden Organismus eintritt. Sämtliche körperfremde Eiweißsubstanzen (Serumeiweiß, Organeiweiß und Bakterieneiweiß) haben die Eigenschaft, Überempfindlichkeit hervorzurufen, die bei ein- oder mehrfacher Wiederholung der Injektion (Reïnjektion) zum Vorschein kommt. Der Symptomenkomplex der Überempfindlichkeitserscheinungen ist im Jahre 1904 von Wolff-Eisner folgendermaßen beschrieben worden (Zentr. f. Bakt. Bd. 37, H. 3, 4, 5).

Schwere Form der Überempfindlichkeitserscheinungen.

„Nach einem kurzen, oft nur Minuten währenden Inkubationsstadium entwickelt sich mit einer an die Erscheinungen bei Luftembolie erinnernden Plötzlichkeit eine schwere Dyspnoe: unter tonisch-klonischen Krämpfen erfolgt bisweilen der Exitus, und zwar nach wenigen Minuten, in anderen Fällen ist die Dyspnoe transitorisch, die Kaninchen erholen sich oft in überraschend kurzer Zeit, in einigen Stunden, wieder, bieten dann das Aussehen völlig normaler Tiere. Macht man aber nach einiger Zeit die nächste Injektion, so stellen sich doch dieselben Erscheinungen in verstärktem Maße wieder ein und das Tier geht an denselben zu Grunde.“

Diese kurze Beschreibung ist so umfassend, daß selbst jetzt, nachdem auf diesem Gebiet eine sehr intensive Arbeit entfaltet worden ist, dieser Schilderung nichts hinzugesetzt zu werden braucht, wie auch Kraus — nicht nur aus historischem Gerechtigkeitsgefühl — diese Stelle angeführt hat, um in prägnantester Weise die Überempfindlichkeitserscheinungen zu schildern.

Zwischen der nur im zeitlichen Ablauf hervortretenden Überempfindlichkeit und der zum Tode führenden Überempfindlichkeitsform bestehen keinerlei prinzipielle Differenzen. Welche Form der Überempfindlichkeit in Erscheinung tritt, hängt ab von der Giftigkeit des verwandten Eiweiß, wobei, wie Wolff-Eisner schon 1904 hervorhob, Serumeiweiß am ungiftigsten[1]), Leibessubstanz von bestimmten Bakterien und Sperma am giftigsten wirkt. Des weiteren hängt die auftretende Reaktion von der zu der Reïnjektion angewandten Menge und von der individuellen Empfindlichkeit des injizierten Organismus ab, auf welchen Punkt wir noch ausführlich zurückzukommen haben. Beide Formen der Überempfindlichkeit sind gleichzeitig im Jahre 1904 studiert worden: Die nach Injektion größerer Eiweißmengen beim Tier auftretende Form der Überempfindlichkeit, die zum Tode führt (siehe oben) und von Pirquet die zweite Form, die mit dem relativ wenig giftigen Serumeiweiß (siehe oben), hervorgerufene Serumkrankheit (v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit, Wien 1906; Studien über Vaccination, Wien 1907), welche infolge spezieller Verhältnisse ein Experimentieren am Menschen ermöglichte.

Serumkrankheit.

Obwohl die Serumkrankheit schon lange bekannt war, ist es Pirquets Verdienst, die Analyse der bei der Serumkrankheit auftretenden Erscheinungen und alle die verschiedenen klinischen Erscheinungen derselben auf eine verstärkte und beschleunigte Reaktion, also auf Überempfindlichkeitserscheinungen, zurückgeführt zu haben.

Die vasomotorische Natur der Überempfindlichkeitskrankheiten, und die Frage der Spezifizität.

Die Serumkrankheit ist der Typus einer experimentell erzeugten Überempfindlichkeitskrankheit. Sie verläuft mit Fieber, Exanthemen, Drüsenschwellungen, Nierenreizung, ihrem klinischen Bilde nach somit von einer Infektionskrankheit wenig verschieden.

Die Erscheinungen der Serumkrankheit brechen nicht nach Seruminjektion bei allen Individuen gleichmäßig aus, sondern es gehört dazu eine Disposition. Nur sind wir hier in der Lage, dem Rätsel, das die Disposition der Klinik stets aufgab, etwas

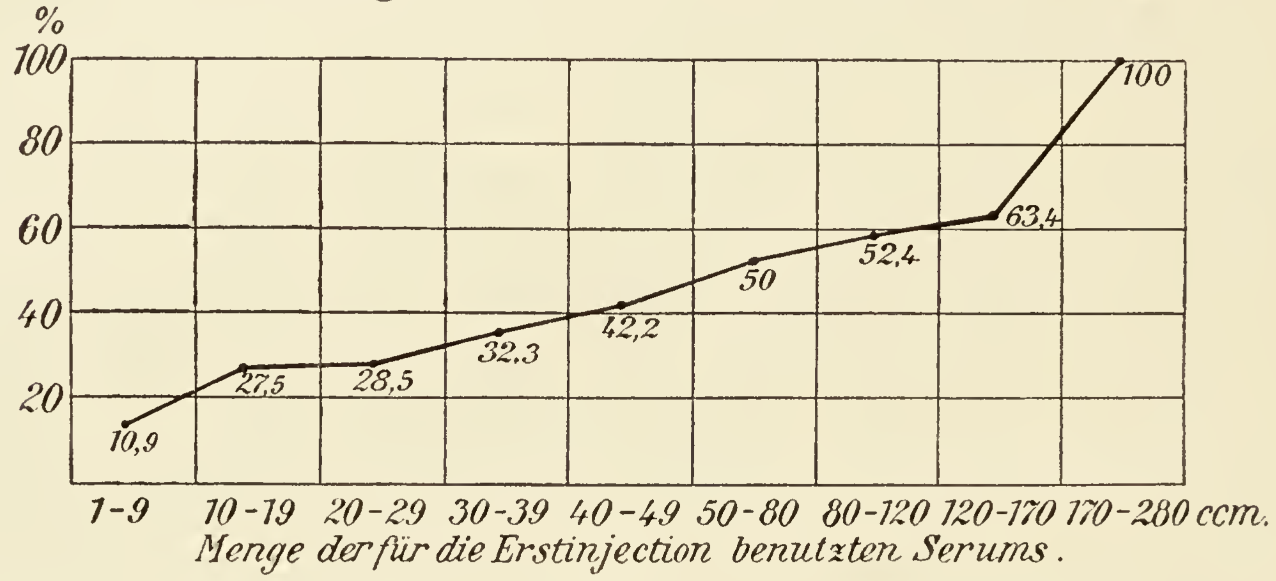
---

[1]) d. h. löst langsamere Überempfindlichkeitserscheinungen von geringerer Intensität aus.

näher zu kommen. Es läßt sich feststellen, daß umso mehr Menschen bei der Erstinjektion schon Serumerscheinungen aufweisen, je größer die injizierte Erstdosis ist. Es ist kein Zufall, daß Pirquet über die größte Erfahrung auf dem Gebiete der Serumkrankheit verfügte, da an der Escherich'schen Klinik bei den Versuchen mit dem Moser'schen Scharlachserum ungeheure Mengen von artfremdem Serum injiziert wurden. Die beigefügte Kurve zeigt die vorliegenden Verhältnisse aufs deutlichste.

Abhängigkeit des Auftretens von Erscheinungen der Serumkrankheit von der Menge des zur Injektion benutzten Serums.

Bedeutung der injizierten Menge für das Zustandekommen der Serumkrankheit.



Für die Kurve, die nach dem Material von Weaver, Arch. of internat. Mediz. Bd. 3, Nr. 5, angefertigt wurde, sind 692 Fälle benutzt.

Wo es bei kleineren Dosen nicht bei der Erstinjektion zu Serumerscheinungen kommt, treten diese in immer steigender Zahl bei Wiederholungen der Injektion auf: obwohl man durch große Dosen schon bei Erstinjektion Erscheinungen von Serumkrankheit erzwingen kann, treten diese bei Wahl kleinerer Dosen praktisch in 100 % bei der vierten oder fünften Wiederholung der Injektion ein, natürlich unter der Voraussetzung, daß die Injektionen nicht unmittelbar hintereinander, sondern in Abständen (von 8—9 Tagen mindestens entsprechend der Inkubationszeit der Serumkrankheit, innerhalb derer die Antikörper gebildet werden, ohne deren Vorhandensein das Auftreten von Serumkrankheit unmöglich ist) gegeben werden. So besteht von vornherein keine absolute Unempfindlichkeit gegen körperfremdes Serum, die sich nicht durch Steigerung der Dosis überwinden ließe und wird noch viel weniger eine Unempfindlichkeit erworben. Es entsteht vielmehr — wie nach Injektion einer jeden körperfremden Eiweiß-

substanz — eine Überempfindlichkeit, deren Wesen darin besteht, daß die Reaktionserscheinungen verstärkt oder beschleunigt auftreten **oder** daß die gleichen Reaktionserscheinungen wie nach einer großen Dosis nach einer kleineren sich zeigen.

Die Serumkrankheit ist durchaus nicht immer ungefährlich, wie die Schulmedizin als ein Dogma aufstellte, dem nicht einmal Pirquet entgegentrat, der nur für die intravenöse Injektion eine gewisse Gefahr zugab.

Nach der Erstinjektion sind allerdings schwere Allgemeinerscheinungen selten, doch ist beobachtet, daß Menschen 10 bis 15 Minuten nach der Seruminjektion starben. Die Erscheinungen bestehen in Rötung der Haut, speziell des Gesichts, Dyspnoe, Urticaria, Ödem, besonders des Gesichts. Die Schleimhaut des Rachens und Larynx schwillt an, der Tod erfolgt durch Atemstillstand, während das Herz noch längere Zeit schlägt.

Gefahren der Serumkrankheit bei der Serumtherapie.

Die Erscheinungen gleichen absolut dem experimentell beim überempfindlich gemachten Kaninchen eintretenden Tode (s. o.).

Rosenau und Anderson (Bull. 29 Hyg. Lab. Washington) haben 1906 19 solche Fälle aus der Literatur mitgeteilt, Gillette (Ther. Gaz. 1909, Bd. 33, S. 159) berichtet über 28 Fälle mit schwerer Allgemeinreaktion mit 16 Todesfällen, ich selbst habe im Handbuch der Serumtherapie, München 1910, einen analogen Fall referiert (cf. auch Besche, Gefahrdrohende Dyspnoe und Collaps nach Serumerstinjektion; Berl. kl. Wochenschr. 1909, Nr. 35, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 36).

Nach Erstinjektion mögen solche schweren Erscheinungen selten auftreten, wenn auch trotzdem der Weaver'sche Vorschlag beachtenswert ist, erst eine kleine Menge Serums vorzuinjizieren, um sich vom Ausbleiben einer solchen, schnell eintretenden Allgemeinreaktion zu überzeugen. Bei Reïnjektionen kann man mit Sicherheit sagen, daß solche Erscheinungen häufiger sich finden müssen und man wird sie auch bald in der deutschen Literatur antreffen, wo man derartige Serumerscheinungen bisher anscheinend stets auf die Krankheit bezogen hat, gegen die man das Serum zur Anwendung brachte. Von amerikanischer Seite ist vor Seruminjektion bei Asthma gewarnt worden. Diese empirische Beobachtung sagt über die zu Grunde liegende Ursache nichts; es scheint mir Vorsicht geboten vor allem in Fällen neuropathischer Belastung,

speziell bei vasomotorischer Labilität. (Näheres siehe unter Spezifizität der Überempfindlichkeit S. 51.)

Von dem Vorhandensein einer Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum kann man sich in einfacher Weise überzeugen, wenn man $^1/_{10}$ ccm Pferdeserum intrakutan injiziert. Während beim Unempfindlichen eine leichte Reaktion im Stichkanal in 5—7 Tagen sich zeigt, tritt beim Überempfindlichen die Reaktion beschleunigt oder verstärkt ein (Wolff-Eisner). In geeigneten Fällen tut man gut, von meiner Methode Gebrauch zu machen. (Nach noch nicht publizierten Versuchen.)[1]

Eiweiß-überempfindlichkeitskrankheiten.

Es gibt aber auch eine große Reihe von klinisch wichtigen spontan auftretenden Überempfindlichkeitskrankheiten, die nicht durch experimentelle Injektion von Eiweißsubstanz entstehen. Wolff-Eisner (J. F. Lehmann, 1906) hat zuerst beim Heufieber (s. dort) den zwingenden Nachweis erbracht, daß es sich bei dieser interessanten Affektion um eine durch die wiederholte Resorption von Polleneiweiß bedingte Eiweiß-Überempfindlichkeitskrankheit handelt und hat weiter darauf hingewiesen, daß auch bei der Urticariaentstehung (Dermat. Zentralbl. Jahrg. 10, Nr. 6) mit großer Wahrscheinlichkeit die Resorption von körperfremdem Eiweiß eine Rolle spiele, und daß unter diesem Gesichtspunkte eine Zusammenfassung der für die Ätiologie der Urticaria in Betracht kommenden zahllosen kausalen Momente vorgenommen werden könne. Wie berechtigt diese Anschauung war, daß der Eiweißüberempfindlichkeit eine große klinische Bedeutung zukomme, geht aus der jetzt sich anbahnenden Entwicklung hervor. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diejenigen Autoren, welche die Eklampsie auf ein spezifisches, nur in der eklamptischen Plazenta vorhandenes Gift (Liepmann u. a.) zurückzuführen, auf dem falschen Wege waren und daß Rosenau[2]) Recht hat, wenn er die Eklampsieerscheinungen auf eine wiederholte Zottenresorption zurückführt, eine Anschauung, die übrigens mit den anatomisch-pathologischen Beobachtungen am besten harmoniert (Schmorl, Weichardt).

Heufieber. Urticaria. Eklampsie.

---

[1]) Vgl. Rosenau, Further studies upon anaphylaxis, Hygien. Lab. Bull. Nr. 45, Washington 1908. Es gelang ihm, durch wiederholte Injektion der arteigenen Plazentarsubstanz bei weiblichen Meerschweinchen Überempfindlichkeitserscheinungen, die mit der Eklampsie gewisse Analogien aufwiesen, zu erzeugen.

[2]) Diese Probe ist wegen ihrer Einfachheit und Sicherheit der von Klemperer und Otto angegebenen vorzuziehen.

Vor kurzem hat Finkelstein bei Säuglingen ein interessantes Krankheitsbild, ein bei der Einverleibung von Salz und Zucker auftretendes Fieber beschrieben, und Friedemann (Arch. f. Hyg. 1909) hat den Nachweis erbracht, daß diese Erscheinungen speziell bei Tieren auftreten, welche mit Eiweiß vorbehandelt und so gegen Eiweiß überempfindlich gemacht worden sind. Es wird durch diese Untersuchungen wahrscheinlich, daß es sich bei den Säuglingen Finkelsteins um Kinder mit Darmaffektionen handelt, bei denen infolge der Darmerkrankung körperfremdes Eiweiß zur Resorption gekommen ist und auf diese Weise die Labilität des Temperaturzentrums herbeigeführt worden ist.

Salzfieber bei Säuglingen.

Die Beobachtung der Temperaturkurve spielt als feinstes Symptom von Überempfindlichkeitserscheinungen eine Rolle, so haben Pfeiffer und Finsterer in den später zitierten Arbeiten auf die Bedeutung der Temperatur zur Feststellung der Überempfindlichkeit in Form des sogenannten anaphylaktischen Temperaturshocks hingewiesen. Auch hier zeigt sich das Wesen der Überempfindlichkeit dadurch charakterisiert, daß die Wirkungen gegenüber relativ geringen sensibilisierenden Dosen in Erscheinung treten, während eine „Spezifizität" an sich nicht besteht, da, wie schon mehrfach erwähnt, größere Dosen körperfremder Eiweißsubstanz (soweit sie resorbierbar sind) ganz allgemein die Temperatur herabsetzen. So erklären sich vollkommen die Ranzi'schen Einwände (Wien. kl. Wschr. 1909, Nr. 40).

Anaphylaktischer Temperatursturz.

Die Pfeiffer'sche Beobachtung bedeutet so nur einen Einzelfall des die Überempfindlichkeit beherrschenden Gesetzes: daß bei Reinjektion kleine Dosen wirken, wie sonst sehr große. Speziell bei Tuberkulinanwendung beim Menschen bestätigt sich das Pfeiffer'sche Gesetz durchaus nicht, da bei den in Betracht kommenden Dosen (trotz vorhandener Sensibilisierung) die Überempfindlichkeit sich stets in Temperaturerhöhung, nicht in Temperaturabfall zeigt. Es handelt sich bei der Pfeiffer'schen Feststellung um ein interessantes, u. U. praktisch wichtiges Detail, aber nicht um ein großes Grundgesetz.

Es eröffnet sich der Lehre von der Überempfindlichkeit ein fruchtbringendes Feld für weiterere Untersuchungen, wenn man den Einfluß, den die Resorption körperfremder Eiweißsubstanzen auf das vasomotorische System ausübt, einer Untersuchung unterzieht. Die Tatsache, daß nach Einverleibung körperfremder Eiweißsubstanzen eine Disposition entsteht, derart, daß nach Einverleibung von Salz oder Zucker Fieber auftritt, deutet darauf hin, daß eventuell auf diese Weise

Vasomotorisches System und Überempfindlichkeit.

eine Labilität der Vasomotorenzentren hervorgerufen werden kann. Bis heute wußten wir über die Entstehung dieser vasomotorischen Labilität nichts, jetzt können wir wenigstens soviel sagen, daß die individuellen Differenzen der Überempfindlichkeit durch Differenzen der vasomotorischen Empfindlichkeit erklärt werden können und daß Individuen mit vasomotorischer Labilität für Überempfindlichkeitserscheinungen stärkster Art besonders disponiert sind. Es erklärt sich dies zwanglos dadurch, daß die beim Überempfindlichkeitstode beobachteten pathologisch-anatomischen Erscheinungen (speziell die von mir festgestellten bis zum Verschwinden des Alveolarlumens führenden Kapillarerscheinungen in der Lunge, die makroskopisch an pneumonische Hepatisation denken lassen), nur auf vasomotorische Einflüsse zurückgeführt werden können. Für die vasomotorische Natur des Überempfindlichkeitskomplexes spricht auch die Tatsache, daß die bedrohlichen nach Reïnjektion auftretenden Überempfindlichkeitserscheinungen, sobald sie nicht zum Tode führen, in wenigen Minuten in den Zustand völliger Gesundheit übergehen. Von Wolff-Eisner sind schon im Jahre 1904 sämtliche Überempfindlichkeitserscheinungen, ebenso alle durch körperfremdes Eiweiß inkl. der Bakterien bedingten Wirkungen auf zentral ausgelöste Ursachen zurückgeführt worden: zentral kommt die maximale Vasomotorendilatation zu Stande, zentral der Temperatursturz, auf den Pfeiffer neuerdings die Aufmerksamkeit gelenkt hat (Wien klin. Wschr. 1909, Nr. 40). Aber der Temperatursturz ist nicht als charakteristisch für eine Überempfindlichkeitsreaktion aufzufassen, sondern begleitet den Überempfindlichkeitshock (s. w. o.), während geringer wirkende Dosen sogar von Temperaturerhöhungen begleitet sind.[1])

Die Zurückführung der Überempfindlichkeitserscheinungen auf das Vasomotorenzentrum stammt von mir, während von Päßler die Herzerscheinungen z. B. bei Diphtherie auf Vasomotorenreizung resp. Lähmung zurückgeführt wurden.

Die klinische Bedeutung der Überempfindlichkeitsphänomene ist hiermit noch nicht erschöpft. Es sei nur kurz auf

[1]) Es ist daher nicht richtig, wenn Braun (Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 37) die Rückführung der Überempfindlichkeitserscheinungen auf das Gehirn Besredka zuschreibt, dessen Publikationen in den Annalen des Institut Pasteur erst 1907 und 1908 erschienen sind.

die Rolle verwiesen, welche die Überempfindlichkeitserscheinungen bei der Tuberkulindiagnostik und speziell im Verlauf der Tuberkulose spielen (s. d.).

Die Spezifizität der Überempfindlichkeitserscheinungen.

Die Spezifizität der Überempfindlichkeit besteht ungefähr in dem gleichen Sinne wie eine Spezifizität bei dem Agglutinationsphänomen anzuerkennen ist, d. h. man kann mit Serumeiweiß z. B. keine typische Überempfindlichkeit gegenüber Typhusbazillenleibersubstanz hervorrufen. Dagegen bestehen auch hier, wie bei der Agglutination gewisse Gruppenreaktionen, wenn man die Injektionen häufig wiederholt. Ob diese Erscheinungen, durch die (auch bei den Präzipitationsphänomen sich darbietenden) Verwandtschaften verschiedener Eiweißsubstanzen oder auf dem Wege der durch die Serumeinverleibung erzeugten vasomotorischen Labilität ihre Erklärung finden, muß vorläufig dahingestellt bleiben.[1])

Es sind in neuester Zeit viele Tatsachen mitgeteilt worden, die an sich gegen die Spezifizität der Überempfindlichkeit sprechen und zum Teil dagegen angeführt worden sind.

Kraus: Zeitschr. f. Immun.-Forsch. 1909, Bd. 3, H. 2. Mit heterologem Serum und Bouillon vorbehandelte Tiere zeigen 24 Stunden darauf Typhus, Choleragift und Tuberkulin gegenüber Erscheinungen, welche den anaphylaktischen sehr ähnlich sind.

Er erklärt sie durch eine Erhöhung der Giftempfindlichkeit durch das heterologe Serum.

Gleiche Erfahrungen teilen Arthus und Delanöe mit, Acad. des scienc. Paris 1909.

Die Kraus'sche Annahme gibt keine Erklärung; wohl aber sind die mitgeteilten Tatsachen geeignet, unserer Anschauung, daß die Erscheinungen der Überempfindlichkeit auf Vasomotorenbeeinflussung zurückzuführen sind, zur Stütze zu dienen. In Anbetracht der praktischen Bedeutung dieser Theorie seien die dieser Anschauung zu Grunde liegenden Tatsachen angeführt.

---

[1]) Das Theobald Smiths Phänomen, — die Serumüberempfindlichkeit bei gleichzeitiger Toxininjektion ist eine kasuistische Einzeltatsache aus dem Überempfindlichkeitsgebiet, die hier in einer Übersicht über dies Gebiet nur erwähnt werden kann. Es scheint durch die Mitinjektion des Toxins die Bildung der Reaktionskörper quantitativ verstärkt zu werden (Otto, Braun, Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 37).

Beweise für die vasomotorische Grundlage der Überempfindlichkeitserscheinungen.

1. Klinisch-experimentelle Beweise.

Wie schon oben erwähnt, treten nach wiederholter Injektion von körperfremder Eiweißsubstanz die schwersten Überempfindlichkeitserscheinungen auf (s. o.). Von selbst (unterstützt durch künstliche Atmung) können die Erscheinungen restlos wieder vorübergehen und einem Zustand völliger Gesundheit Platz machen. Das Herz arbeitet ruhig weiter: dies allein erklärt die Möglichkeit, die Rettung des Menschen oder des Tieres durch künstliche Atmung bei schweren Überempfindlichkeitserscheinungen herbeizuführen.

Obwohl das Tier nach Überstehen eines Überempfindlichkeitsshocks wieder vollkommen gesund ist und auch den Eindruck völliger Gesundheit macht, bleibt doch (s. o. Kraus, Arthus, Delanöe) eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber der Injektion von irgendwelchem körperfremdem Eiweiß zurück. Da wir oben festgestellt haben, daß die Unempfindlichkeit bei der Erstinjektion nur eine scheinbare ist und durch größere Dosen gebrochen wird, so stellen wir hiermit fest, daß die Zentren durch den Überempfindlichkeitsshock empfindlicher geworden sind, so daß sie auch auf kleinere Dosen ansprechen (Reaktion zeigen). Anzuführen ist weiter, daß mit körperfremder Eiweißsubstanz (z. B. Tuberkulin) vorbehandelte Tiere, die anscheinend keinerlei Krankheitserscheinungen nachweisen, doch gegen Erschütterungen so empfindlich sind, daß sie durch einen Fall aus geringer Höhe, den nicht vorbehandelte Tiere ohne weiteres vertragen, sofort sterben (eigene nicht publizierte Versuche).

2. Klinische Beweise.

Die bisherigen Beweise beziehen sich nur auf den Nachweis, daß die Überempfindlichkeitsphänomene zentral ausgelöst werden. Die weiteren beziehen sich darauf, daß gerade die Vasomotorenzentren bei der Auslösung der Überempfindlichkeitsphänomene im wesentlichen in Betracht kommen.

Die klinischen Beobachtungen geben uns für diese Annahmen wichtige Anhaltspunkte: wir sehen zunächst, daß Individuen mit vasomotorischer Labilität (Individuen, die leicht erröten und erblassen, mit fliegender Röte und gesteigerter Reflexerregbar-

keit im allgemeinen, der Vasomotoren im besonderen, Individuen, die Dermographie, Schwellungen der Nasenmuscheln usw. zeigen) besonders leicht zum Ausbruch der Serumkrankheit neigen und daß die gleichen Individuen speziell natürlich im Säuglingsalter auch gegen enterale Eiweißzufuhr sehr empfindlich sind und bei den geringsten Störungen der Darmtätigkeit Urticarien aufweisen. Solche Kinder vertragen z. B. nicht Kuhmilch, sondern nur Mutter- resp. Ammenmilch (cf. Abschnitt Präzipitine).

Es ist ferner dem Kliniker seit langem bekannt, daß zwischen Asthma nervosum, Urticaria und der fibrinösen Bronchitis und Enteritis ein Zusammenhang besteht, der um so enger sein mußte, als (was bisher unerklärlich erschien) im Asthmasputum wie in den Enteritismembranen sich massenhaft eosinophile Zellen finden. Die Natur dieses Zusammenhangs war ganz rätselhaft, denn das „nervöse Moment" hat wohl in Wirklichkeit niemand, der den Dingen tiefer auf den Grund ging, zufriedengestellt.

Es beruhen diese Krankheiten — so verschieden ihre Symptome auch sind — sämtlich auf einer vasomotorischen Reizbarkeit und vasomotorischen Störungen, die sowohl die spastischen Zustände als die eosinophile Sekretion und Fibrinexsudation bedingen. Und umgekehrt findet sich bei diesen Zuständen, speziell bei Asthma wieder eine so große Empfindlichkeit gegen Injektion körperfremder Eiweißsubstanz, daß nach den angeführten Berichten Seruminjektion bei Asthmatikern direkt als gefährlich angesehen werden muß. Hierher gehört weiter die Tatsache, daß die schweren Erscheinungen nach Pollenresorption ebenfalls nur bei nervösen (vasomotorischen) Individuen sich einfinden und es ist weiter kein Zufall, daß bei der Pollenkrankheit im Krankheitsbilde Asthma auftreten kann und in der Mehrzahl der mittelschweren und schweren Fälle von Pollenempfindlichkeit auch auftritt.

Eine Reihe weiterer sehr wichtiger Beweise können wir dem Studium der klinischen Erscheinungen beim Tuberkulösen und der Beobachtung der Tuberkulinreaktionen entnehmen. Daß der Tuberkulöse ein Paradigma der vasomotorischen Reizbarkeit darbietet, ist bekannt. Er zeigt alle typischen Zeichen: Labilität des Gefäßsystems, fliegende Röte, Unregelmäßigkeit der Temperatur u. a. Es ist wahrscheinlich, daß diese Erregung des

Vasomotorenzentrums durch die Gifte des Tuberkelbacillus (das Tuberkulin, das ein Endotoxin ist) bedingt wird. Und auch hier ist durch die Einwirkung des Tuberkulins die Empfindlichkeit gegenüber allen anderen körperfremden Eiweißsubstanzen erhöht (d. h. der Tuberkulöse spricht auf derartige Reize leichter an, als der Gesunde. So ist er z. B. auch gegen Peptoninjektion empfindlicher, als ein normaler Mensch). Wegen dieser Peptonempfindlichkeit des Tuberkulösen, der nach Peptoninjektion größere Temperaturschwankungen aufwies und schon auf geringere Mengen reagierte, als der Gesunde, ist die Tuberkulinwirkung lange Zeit irrtümlich als eine Peptonwirkung angesehen worden.

Pathologisch-anatomische Beweise.

Nach meinen Angaben findet man beim Überempfindlichkeitstod speziell in der Lunge eine maximale Erweiterung der Kapillaren. Ich hielt diesen Befund für charakteristisch für den Überempfindlichkeitstod, unterließ aber eine ausführlichere Publikation, weil L. Pick mir aus seiner großen Erfahrung mitteilte, daß der gleiche Befund bei Erhängten beobachtet werden kann.

Jetzt aber scheint mir die Sachlage genügend geklärt zu sein. Die Vasodilatation an sich ist nicht charakteristisch für den Überempfindlichkeitstod, sondern nur für die Vasomotorenlähmung. Für den anatomischen Befund ist es aber unerheblich, ob die Beeinflussung des Vasomotorenzentrums durch körperfremdes Eiweiß — wie bei dem Überempfindlichkeitstode — oder durch den Reiz der Kohlensäure auf das Vasomotorenzentrum — wie beim Erhängen — eintritt.

Die Theorien über das Wesen und das Zustandekommen der Überempfindlichkeit.

Von den Autoren, welchen wir in erster Linie unsere Kenntnisse über die Überempfindlichkeit verdanken, stammen gleichzeitig auch die ersten Theorien über das Wesen der Überempfindlichkeit. Von Pirquet führte die Überempfindlichkeit, speziell die Serumkrankheit, auf das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper zurück.

Wolff-Eisner ging von den Analogien aus, die zwischen der Injektion der morphologisch organisierten Eiweiße und nicht morphotisch organisierten Eiweiße bestehen; bei dem

morphologisch organisierten Eiweiß — als Beispiel seien rote Blutkörperchen oder Typhusbazillen gedacht — ist bei wiederholter Injektion eine Lyse nachweisbar, die zusammen, d h. gleichzeitig mit den anderen klinischen Überempfindlichkeitserscheinungen auftritt. Da nach Injektion der beiden als Beispiel gewählten verschiedenen Eiweißformen (den roten Blutkörperchen und den Typhusbazillen) die gleichen klinischen Erscheinungen auftreten, betrachtete er Serumeiweiß als nur scheinbar gelöst und nahm an, daß es erst durch Lysine (sogenannte Albuminolysine) wirklich resorbierbar wird. Es werden durch diese Auffassung eine große Reihe von Erscheinungen erklärlich, die sonst einer Erklärung Widerstand leisten; vor allem wird die Verwirrung stiftende Anschauung von Pirquets vermieden, daß das Zusammentreffen von Antikörpern und Antigen eine Reaktion auslösen könne.

Neuerdings ist sein Standpunkt der folgende: Er trennt zwei Faktoren,

1. die Lyse. Diese ist die unumgängliche Vorbedingung, damit überhaupt Überempfindlichkeitserscheinungen zu Stande kommen können, und

2. die Reaktion auf die durch Lyse resorbierbar gewordenen Stoffe.

Die Art aber, wie das resorbierbar gewordene Eiweiß auf den Organismus einwirkt, hängt von individuellen Faktoren ab und ist vitaler, bisher noch nicht näher präzisierbarer Natur. Daher ist die Überempfindlichkeit keine direkte Funktion des Lysingehaltes. Die gleiche Anschauung vertritt jetzt Much l. c. „Immunität, S. 148“.

Französische Autoren sprechen jetzt vielfach zur Erklärung der Überempfindlichkeit von einem „anaphylaktischen Reaktionskörper“, oder „Anaphylaktin“, ohne daß hiermit für das Wesen der Sache etwas gewonnen wäre; dasselbe gilt Pirquets Begriff der Allergie: der Begriff hat zwar weiten Eingang gefunden, besagt für das Wesen der Überempfindlichkeit aber nichts und ist nur ein fremdsprachlicher Ausdruck für das Wort „Überempfindlichkeit“; ein Begriff, der viele dazu verleitet, das Wesen der Überempfindlichkeit durch das Fremdwort „Allergie“ für aufgeklärt zu halten.[1])

[1]) Das Gemeinsame der Pirquet'schen und Wolff-Eisner'schen Anschauungen liegt darin, daß sie nicht, wie es die französischen Autoren noch immer irriger-

Erwähnt sei die Nicolle'sche Theorie, welche in Anlehnung an die Anschauung von der lytischen Grundlage der Überempfindlichkeit das Entstehen einer Überempfindlichkeit oder Immunität sensu strictiori davon abhängig macht, ob in dem einzelnen Fall die Lysin- oder Agglutininbildung nach Injektion einer Substanz überwiegt. Die Lysine würden in Analogie mit Wolff-Eisners Anschauungen die Überempfindlichkeit, die Agglutinine die Unempfindlichkeit hervorbringen.

Versuche, die Entstehung der Überempfindlichkeit zu hindern.

Bei der großen klinischen Bedeutung, die der Überempfindlichkeit zukommt, hat es nicht an Versuchen gefehlt, die Entstehung der Überempfindlichkeit zu verhindern. So hat man versucht, bestimmte Stoffe aus dem Eiweiß zu separieren, an welche die Entstehung der Unempfindlichkeit geknüpft sein sollte [Besredka]. Diese Versuche sind bisher mißlungen und scheinen auch dem Wesen der Sache nach wenig Aussicht auf Erfolg zu haben. Erfolgreicher waren bisweilen Versuche, durch Injektion kleiner Dosen die Überempfindlichkeit zu hindern. Da es den Anschein hat, als ob die schweren, zum Tode führenden Überempfindlichkeitserscheinungen durch zentrale Einwirkungen hervorgerufen werden, ist der Befund Wolff-Eisners von Wichtigkeit, daß das körperfremde Eiweiß unter Umständen an lokale Rezeptoren gebunden werden kann, wodurch seine Wirkung an zentralen Stellen verhindert wird.

Durch die zentrale Wirkung finden die Besredka'schen Befunde ihre Erklärung, wonach durch Narkotisierung der Überempfindlichkeitstod verhindert werden kann. Es scheint

---

weise tun, nach einem speziellen Toxin suchen, das die Überempfindlichkeit hervorrufen soll (Richets Apotoxin), sondern die Überempfindlichkeit auf das Zusammentreffen von Antigen (= Eiweiß) + Antikörper (Reaktionsstoff im Serum des Injizierten) zurückführen: [Pirquet für die Serumkrankheit, Revaccination und kutane Tuberkulinreaktion, Wolff-Eisner für das Heufieber, die Tuberkulinreaktionen und die klinischen Erscheinungen der Tuberkulose überhaupt.] Die Differenzen zwischen beiden Forschern beruhen darin, daß sich Pirquet den Vorgang etwa analog dem Zusammentreffen von präzipitabler Substanz und Präzipitin in vitro denkt (Serumkrankheit S. 113), ohne damit die vitalen Antikörper mit den Präzipitinen zu identifizieren, während Wolff-Eisner den Vorgang nicht in Analogie mit der Präzipitation, sondern der Bakteriolyse betrachtet. Neben der Gleichheit der Anschauungen ist diese Differenz doch sehr bedeutungsvoll; in seinen theoretischen Betrachtungen über Revaccination hatte sich Pirquet dem Wolff-Eisner'schen Standpunkt sehr wesentlich genähert.

durch Betäubung möglich zu sein, die gefährdeten Zentren im Gehirn durch Narkotisierung über den gefährlichen Moment hinwegzubringen.[1]) Besredka hat ferner angegeben, daß es unter Umständen durch Injektion von Chemikalien gelingt, das Auftreten von Überempfindlichkeitserscheinungen zu verhindern. Doch haben die Mitteilungen von anderer Seite (Rosenau) keine Bestätigung gefunden.

Die praktische Bedeutung der Überempfindlichkeit.

Die große praktische Bedeutung der Überempfindlichkeit geht aus den schon weiter oben geschilderten Krankheitsbildern hervor, welche der Überempfindlichkeit ihre Entstehung verdanken. Bei genauer Kenntnis der Überempfindlichkeitserscheinungen wird die Zahl der Krankheiten immer größer, welche auf Überempfindlichkeitserscheinungen zurückgeführt werden können und müssen. Wir müssen der Überempfindlichkeit ferner bei Anwendung der Serotherapie Berücksichtigung schenken. Die Technik der Serumdarstellung bringt es mit sich, daß zur Zeit sämtliche Handelssera von Pferden gewonnen worden sind. Leute, welche mehrfach mit Pferdeserum gespritzt worden sind, zeigen häufig die Erscheinungen der Serumkrankheit. Dies wird bisher meist mit in Kauf genommen, doch gibt es Fälle von Serumkrankheit, die einen durchaus nicht ungefährlichen Charakter haben. Speziell kann die Serumkrankheit schwer auftreten bei Individuen mit großer vasomotorischer Labilität (siehe w. oben).

Zweckmäßigkeit der Überempfindlichkeit.

Nach dem bisher Mitgeteilten, nach der Besprechung der Krankheiten, welche auf Überempfindlichkeit beruhen, könnte leicht der Gedanke entstehen, daß die Überempfindlichkeit eine unzweckmäßige und für den Bestand des Individuums höchst gefährliche Einrichtung ist. Wir haben auch gesehen, daß diese Anschauung für eine große Reihe von Fällen eine durchaus zutreffende ist. Trotzdem würde diese Anschauung dem Wesen der Überempfindlichkeit nur sehr wenig gerecht werden, denn man muß doch bedenken, daß von wenigen Fällen und von pathologischen Verhältnissen abgesehen, im allgemeinen

---

[1]) Cf. Narkose bei Eklampsie; doch verhindert nach Rosenau die Narkose ebenso wenig sicher den Tod bei Überempfindlichkeitserscheinungen, wie die Narkose bei Eklampsie.

die Natur dafür gesorgt hat, daß körperfremde Eiweißsubstanzen nicht in größeren Mengen in den Körper gelangen. Das körperfremde Eiweiß gelangt — von der Pollenkrankheit abgesehen — eigentlich nur beim Schlangenbiß und bei Insektenstichen in den Körper und auf dem Darmwege sind die Regulationsvorrichtungen getroffen, um die Resorption von körperfremdem, nicht genügend abgebauten Eiweiß zu verhindern. So bleiben praktisch fast nur die Bakterien übrig, welche die Fähigkeit haben, ihr körperfremdes Eiweiß in Reaktionskontakt mit dem tierischen Organismus zu bringen, und gerade gegenüber Bakterien bewährt sich die Überempfindlichkeit als eine überaus zweckdienliche Einrichtung. Nehmen wir z. B. an, daß ein Bacillus in den Körper einzudringen versuchte und sich an der Ansiedlungsstelle bisher nur schwach vermehrt hätte. Die Überempfindlichkeit zeigt sich nun darin, daß mit großer Schnelligkeit und Intensität an der bedrohten Stelle eine Entzündung entsteht, welche die Schutzkräfte des Körpers mobilisiert und an der bedrohten Stelle konzentriert. Auf keine andere Weise könnte ein so wirksamer Schutz des Körpers gegen Infektionen erzielt werden. Unter Umständen kann allerdings die Überempfindlichkeit dem Körper zum Nachteil gereichen, wenn z. B. große Bazillenmengen den Körper überschwemmen. Aber dies ändert nichts an der Tatsache, daß in der überwiegend großen Mehrzahl der Fälle die Überempfindlichkeit als eine äußerst wirksame Schutzmaßregel fungiert. Diese Anschauung fängt an bei den maßgebenden Forschern sich allgemeiner Anerkennung zu erfreuen, speziell ist Römer zu nennen, der für die Bedeutung dieser Anschauungen für das Verständnis der Tuberkulose-Infektion und -Immunität eingetreten ist.

Passive Übertragung der Überempfindlichkeit.

In neuester Zeit sind interessante Versuche über die passive Übertragbarkeit der Überempfindlichkeit angestellt worden, durch welche prinzipiell erwiesen erscheint, daß eine passive Übertragung der Überempfindlichkeit möglich ist. Hieraus geht zunächst hervor, daß die Annahme als berechtigt anzusehen ist, daß die Überempfindlichkeit auf einen im Serum vorhandenen Reaktionsstoff zu beziehen ist.

Die Mitteilungen betreffen die passive Übertragung der

Überempfindlichkeit bei Eklampsie (Weichardt), bei Tuberkulose (Yamamouchi, Bauer, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 24), bei Krebs (Pfeiffer-Finsterer, Wiener kl. Wochenschr. 1909, Nr. 28, 36 und 40), bei Crepitin (Richet, Soc. de biol. 1909).

Die Behauptung des letzteren, auch die passive Übertragbarkeit der Überempfindlichkeit zuerst mitgeteilt zu haben, entbehrt somit jeder objektiven Grundlage.

Die Mitteilungen in der Literatur und zahlreiche eigene Versuche beweisen jedoch, daß mit einer Konstanz dieser Übertragungsmöglichkeit nicht gerechnet werden kann. Es müssen also nicht nur die Reaktionsstoffe (Reagine) vorhanden sein, sondern es muß noch eine spezielle Empfindlichkeit (des Zentralnervensystems) gegenüber den durch die Wirkung der Reagine freiwerdenden Stoffen bestehen (s. o.) So tritt auch hier in Erscheinung, daß zum Zustandekommen der Überempfindlichkeit stets zwei Faktoren zusammenwirken müssen, wie dies von mir (l. c. Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität) postuliert worden ist (s. o.).

Daß diese Reaktionsstoffe in dem von mir vertretenen Sinn als Lysine aufzufassen sind, wird immer mehr wahrscheinlich: außer den von mir für Serumüberempfindlichkeit und Tuberkulinwirkung aufgeführten Gründen spricht dafür meine Feststellung, daß Gehirnpreßsaft[1]) stärker und schneller wirkt, als die schwer resorbierbare Latapie-Verreibung.[2]) Ganz neuerdings wird von Brown (Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 37) eine Tatsache mitgeteilt, die ganz im Sinne der Wolff-Eisner und Nicolle'schen Theorie aufzufassen ist. Die Serumkrankheit tritt besonders leicht ein bei Organismen, bei denen die Präzipitinbildung weniger intensiv ist (z. B. bei Mensch, Meerschweinchen). Sie ist dagegen schwerer zu erzielen bei dem leicht Koaguline bildenden Kaninchen. Die Bedeutung der Lysine für das Zustandekommen der Überempfindlichkeit wird durch die mitgeteilten Versuche evident, zugleich aber die Kontrastwirkung von Lysinen und Koagulinen im Sinne Nicolles wahrscheinlich.

---

[1]) Mit der Buchnerpresse hergestellt.

[2]) Ein mit einer Zerkleinerungsmaschine (broyeur Latapie) hergestellte mechanische Zerkleinerung eines Organs.

Inkubation.

Die Erscheinungen der Serumkrankheit brechen nicht direkt nach der Injektion aus, sondern die Serumkrankheit hat eine sogenannte Inkubation. Zuerst zeigen sich häufig lokale Erscheinungen; die Allgemeinerscheinungen treten nach einer wechselnden Inkubationszeit zwischen 6 und 12 Tagen ein.

Die Inkubation hatte man immer daraus zu erklären versucht, daß in der Inkubationszeit die Infektionserreger Zeit hätten, sich zu vermehren. Die Krankheit bricht aus, wenn die Vermehrung der Infektionserreger einen bestimmten Grad erreicht hat. Bei dieser lange Zeit sich allgemeiner Geltung erfreuenden Inkubationstheorie wurde den lebenden unveränderten Infektionserregern die Eigenschaft der Erzeugung der Krankheit zugeschrieben. Das Beispiel der Serumkrankheit zeigt aber, daß eine Inkubation auch da vorhanden ist, wo von einer vermehrungsfähigen Substanz und somit von der Vermehrung der Infektionserreger nicht die Rede sein kann. Ich vertrat seit längerer Zeit den Standpunkt, daß die Krankheitserscheinungen dann einsetzen — die Erscheinungen der Infektionskrankheit also dann beginnen — wenn der Körper mit den hineingelangten Stoffen in Reaktionskontakt getreten ist, wenn also — um bei einem bestimmten Beispiel zu bleiben — der Körper Bakteriolysine gebildet hat und anfängt, die Bakterien aufzulösen; speziell bei der Serumkrankheit steht auch Pirquet auf dem Standpunkt, daß die Erscheinungen der Serumkrankheit dann ausbrechen, wenn die vitale Antikörperproduktion eingesetzt hat.

Gegenüber Toxinen gibt es ebenfalls eine Inkubation, es hat dies dadurch seine Erklärung gefunden, daß eine Reihe von Organen das Toxin binden, daß diese Bindung jedoch zum Teil eine reversible, sich wieder lösende, transitorische (also nicht eine chemische, sondern nur eine physikalische ist), und daß die Allgemeinerscheinungen erst auftreten, wenn das Gift an die Nervenzentra gelangt.

Auch gegenüber Endotoxinen und Eiweißstoffen nicht toxinartiger Natur sind derartige Bindungen nachweisbar, so daß das Inkubationsphänomen bei bakteriellen Infektionen sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, welche die Dauer der Inkubation bedingen: 1. Das Vorhandensein von Bakteriolysinen,

an welche die Infreiheitsetzung von Endotoxinen geknüpft ist und an das Hingelangen der Endotoxine an zentrale Stellen nach Passage etwa vorhandener sessiler Rezeptorenbarrièren.

Inkubation Reïnjektio

Bei der Reïnjektion (wiederholten Injektion) ist die Inkubation verkürzt. Die gleichen Erscheinungen wie bei der Ersterkrankung treten schneller, unter Umständen sofort ein und laufen zum Teil auch schneller ab. Sie können als Lokal- oder Allgemeinreaktionen auftreten (beschleunigte Reaktion im Sinne Pirquets). Reïnjektionen, die vorgenommen werden, bevor die Erscheinungen der Serumkrankheit manifest geworden sind (also in der Inkubationszeit) üben keinerlei Wirkung aus. (Hierauf beruhen viele irrige Angaben über Unschädlichkeit resp. Wirkungslosigkeit von Serumreïnjektionen, wie überhaupt von wiederholter Injektion körperfremder Eiweißsubstanz, Tuberkulin u. a.)

Nach dieser Übersicht über die Grundlagen der Überempfindlichkeit seien einige Krankheitsbilder, die durch die Kenntnis der Gesetze der Unempfindlichkeit aus klinischen Rätseln zu analysierbaren Symptomenkomplexen geworden sind, gesondert besprochen.

5. Vorlesung.

Auf Überempfindlichkeit beruhende klinische Krankheitsbilder.

Das Heufieber.

Es handelt sich bei der Pollenkrankheit um eine typische Eiweißüberempfindlichkeit. Die Bedeutung der Erkrankung beruht darin, daß sie die erste Affektion darstellt, bei welcher der Nachweis dieser Natur erbracht worden ist. Die Empfindlichkeit gegenüber der Pollensubstanz steigert sich im Verlauf der einzelnen Attacke, wie auch im Verlauf der Krankheit, so daß mit der Zeit meist eine Steigerung der Erscheinungen eintritt.

Ätiologie.

Es gibt wenige Krankheiten, über deren Ätiologie früher so viele verschiedene Theorien aufgestellt worden waren, wie über das Heufieber. Blackley hat zuerst darauf hingewiesen, daß die Pollen speziell von Gräsern und Getreidearten die Ursache des Heufiebers darstellen, und die Untersuchungen von Dunbar, Weichardt, Wolff-Eisner u. a. haben die ätiologische Rolle der Pollen bestätigt, sodaß über die Ätiologie der Krankheit gegenwärtig eine allgemeine Übereinstimmung besteht. An Stelle des in jeder Beziehung irreführenden Namens „Heufieber" bezeichnet man die Affektion richtiger als Pollenkrankheit. Die Pollenkrankheit durchaus ist keine seltene Affektion, sondern ist in leichteren Graden nicht nur in England und Amerika, sondern auch in Deutschland und anderen Ländern überaus häufig. Die Krankheit besteht in einer durch die Einwirkung der Pollen hervorgerufenen Conjunctivitis, Rhinitis und asthmatischen Zuständen; die Eigenart der Krankheit besteht nicht etwa in der Rhinitis und Conjunctivitis, sondern (ebenso wie bei der Konjunktivalreaktion mit Tuberkulin) darin, daß diese entzündliche Affektion durch die Ein-

wirkung der Pollen hervorgerufen wird. Die Diagnose der Affektion wird durch die Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Pollensubstanz gestellt (Pollenprobe).

Bekanntlich erkrankt der größere Teil der Menschen nicht unter der Einwirkung der Pollen, aber nicht, weil im Blute gegenüber Pollen antitoxische Substanzen kreisen, sondern weil eine Unempfänglichkeit gegen das Gift besteht, die von Wolff-Eisner früher in ähnlicher Weise gedeutet wurde, wie jetzt die Unempfindlichkeit des absolut gesunden Menschen und Tieres gegen Tuberkulin. (Fehlen lytischer = aufschließender Ambozeptoren.)

Rolle der Disposition

Die Disposition spielt bei der Pollenkrankheit eine große Rolle. Individuen mit vasomotorischer Labilität sind besonders befallen; es kann z. B. eine vasomotorische Coryza Erscheinungen machen, die ohne Pollenprobe vom Heufieber nicht zu unterscheiden sind. Bei der Pollenkrankheit ist aber ebenso wesentlich wie die vasomotorische Grundlage die auslösende Ursache: die in den Pollen enthaltenen Gifte, ohne welche die vasomotorische Labilität unter Umständen nicht in Erscheinung zu treten vermag. Die ätiologische Therapie besteht in der möglichst durchgeführten Fernhaltung der die Krankheitserscheinungen auslösenden Pollen, was teils durch Schutzapparate, teils durch Klimatotherapie erreicht wird.

Serotherapie des Heufiebers.

Erwähnt seien die Versuche, durch Serotherapie das Heufieber zu beeinflussen. Es gibt im wesentlichen zwei Sera, die zur Bekämpfung des Heufiebers Anwendung finden. Subkutane Injektion dieser Sera bewirkt keinerlei Schutz gegen das Ausbrechen der Pollenkrankheit und hat auch keinerlei Heilwirkung auf eine bestehende Affektion.

Um überhaupt einen Erfolg zu erzielen, müssen die Sera lokal angewendet werden.

Das Pollantin Dunbar wird durch Behandlung von Pferden mit steigenden Dosen Pollengiftes gewonnen.

Das Graminol Weichardt ist das durch Dialyse von Salzen befreite, im Vakuum getrocknete Serum von Wiederkäuern.

Beide Sera sind Linderungsmittel; beide versagen unter Umständen.

Beide Sera wirken bei einer Anzahl von Personen reizend, sodaß man auf die Anwendung derselben Verzicht leisten muß. Die Reizwirkung wird häufiger bei Pollantin als bei Graminol beobachtet.

Wirkungsweise der Heufiebersera.

Pollantin.

Das Pollantin ist kein antitoxisches Serum. Dies geht aus dem häufigen Versagen der Serumwirkung gegenüber den Erscheinungen der Pollenkrankheit (auch bei prophylaktischer Anwendung) hervor, eine Eigenschaft, die dem Wesen des Antitoxins widerspricht. Die Absättigung des Pollengiftes — soweit sie überhaupt vorhanden — folgt nicht dem für die Absättigung der Toxine und Antitoxine geltenden Gesetz der Proportionen, wonach die doppelte Giftmenge durch die doppelte Antitoxinmenge abgesättigt werden muß.

Eine von Dunbars Schule selbst publizierte Absättigungskurve zeigte die Richtigkeit dieser Behauptungen auf das Deutlichste: nachdem auf diesen Widerspruch hingewiesen worden war, wurde eine dem Gesetz der Proportion entsprechende Absättigungskurve publiziert; die objektive Unrichtigkeit dieser letzteren Absättigungskurve kann jeder feststellen, der bei Heufieber mit nativem, unverändertem Pollengift Absättigungsversuche ausführt. Daß das Pollantin kein Antitoxin ist, würde auch der erfahren, der Pollantin zusammen mit Pollengift einem Pollenempfindlichen subkutan injizierte, ein Versuch, den aber nur derjenige ausführen darf, der von der antitoxischen Natur des Pollantins überzeugt ist.

Das Pollantin ist ein lytisches Serum, wie sich auch aus eigenen Versuchen Dunbars ergibt, der mittels des Komplementbindungsverfahrens im Pollantin Ambozeptoren nachgewiesen hat. (Bericht 11 des Heufieberbundes S. 6.)

Mit großer Wahrscheinlichkeit beruht die Wirkung beider Sera auf kolloidalen, im Serum vorhandenen Hemmungsstoffen.

Übergänge zwischen Gesunden und Pollenempfindlichen.

Im Gegensatz zu den Heufieberkranken stehen die Gesunden, welche Polleneiweiß nicht resorbieren. Würden aber Heufieberkranke und Normale im völligen Gegensatze zueinander stehen, so würde es nicht verständlich sein, auf welche Weise diese Pollenempfindlichkeit erworben wird. Nun hat es sich aber bei meinen Versuchen gezeigt, daß zwischen denjenigen Individuen, die auf Pollen gar keine Reaktion darbieten, und den hochgradig pollenempfindlichen eine Reihe von Individuen stehen, welche auf Polleneinreibung subjektive Pollenreaktion (Jucken) ohne objektive Erscheinungen an Konjunktiva und Nase darbieten. In vereinzelten Fällen findet sich auch bei nicht heufieberkranken Individuen sogar eine objektive Reaktion auf Einführung von Polleneiweiß. Unter den eigentlich Heufieberkranken finden sich ebenfalls die verschiedensten Abstufungen der Pollenempfindlichkeit, derart, daß z. B. ein-

zelne Individuen schon auf einen Tropfen einer Pollenverreibung 1 : 10000 deutliche Reaktion zeigen, während bei anderen diese ausbleibt und erst bei der Verdünnung 1:50 auftritt.

So sind alle Brücken und Übergänge geschlagen zwischen Pollenempfindlichen und Nichtpollenempfindlichen, so daß es verständlich wird, wie sich bei einem Individuum allmählich eine Pollenempfindlichkeit entwickelt und immer stärker wird.

Das Heufieber ist in Analogie zu setzen mit der Urticaria, obwohl es einen scheinbar so ganz verschiedenen Symptomenkomplex darbietet (s. d.).

Urticaria.

Es ergeben sich aus den bisherigen Ausführungen eine Reihe von Analogien zwischen Heufieber und Urticaria. Interessant ist nun, daß die alten Ärzte, deren klinische Beobachtungsgabe uns heute noch oft zur Bewunderung zwingt, diesen Zusammenhang zwischen Heufieber und Urticaria schon beobachtet hatten. Sie erwähnen, daß in Familien, in denen Heufieber herrscht, häufig auch eine Neigung zur Urticaria vorhanden ist, und daß des weiteren auch beim Einzelindividuum Heufieber und Urticaria vikariierend auftreten. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß Dunbar nach der subkutanen Einverleibung von Pollengift bei pollenempfindlichen Individuen das explosionsartige Auftreten von Urticariaeruptionen festgestellt hat.

Mit diesen Feststellungen bekommen wir zum ersten Mal einen Anhalt, worin eigentlich das Wesen der Idiosynkrasie besteht. Schon aus diesem Grunde sind diese Untersuchungen von der größten klinischen Bedeutung. Idiosynkrasie war bisher ein leeres Wort ohne jeden Inhalt, ein Mittel, um die Verlegenheit der Ärzte über die Unkenntnis der vorliegenden Verhältnisse zu verdecken, ein Lückenbüßer, der lange Zeit dieselbe Rolle gespielt hat, wie Jahrzehnte hindurch das Wort „rheumatisch“. Eine große Anzahl von Idiosynkrasien können wir jetzt erklären als eine Überempfindlichkeit gegenüber der Einverleibung von körperfremdem Eiweiß, die besonders dann zutage tritt, wenn durch vorhergehende Injektionen der betreffenden Eiweißsubstanz eine Überempfindlichkeit gegen diese Substanz geschaffen worden ist. Die Einverleibung des

Aufklärung des Wesens der Idiosynkrasien.

körperfremden Eiweißes ruft Krankheitserscheinungen hervor, von denen das Auftreten von Urticaria, von Erythemen und von sonstigen Hautaffektionen die relativ harmloseste Form darstellt.

Verschiedene Urticariaätiologien.

An der Hand dieser Tatsachen wird eine Reihe von Rätseln der Klinik und speziell der Urticariaätiologie verständlich. Zunächst findet in der Resorption körperfremder Eiweißsubstanz eine große Anzahl der verschiedenartigsten Urticariaeruptionen eine zwanglose und, was viel wichtiger ist, eine durchaus einheitliche Erklärung: die Urticaria nach dem Berühren von Brennesseln, nach dem Stich von Bienen, Wespen, Moskitos, Mücken usw. und vor allem die bis dahin ganz unerklärliche, als Kuriosum aufgeführte Urticaria nach dem Platzen eines Echinococcussackes der Leber, wobei sich der Inhalt des Sackes in das Peritoneum entleert und der Resorption zugänglich wird.

Urticaria ex ingestis.

Eine gesonderte Besprechung erfordern noch die Fälle, in denen Urticaria vom Darm aus entsteht, gewöhnlich als Urticaria ex ingestis bezeichnet. Es handelt sich hier immer um die Aufnahme von körperfremden Eiweißsubstanzen, allerdings nicht subkutan zugeführt, sondern auf dem gewöhnlichen Wege per os. Wir haben oben mitgeteilt, daß in Fällen von Urticaria ex ingestis in der Mehrzahl der Fälle Darmstörungen und Vermehrung des Indikangehaltes des Urins gleichzeitig mitbeobachtet werden. L. Michaelis hat nachgewiesen, daß das Wesen der normalen Darmverdauung darin besteht, dem Eiweiß seine Artspezifizität zu nehmen. Es ist zum mindesten sehr wahrscheinlich, daß bei diesen Individuen das betreffende Eiweiß durch die Darmsäfte nicht genügend abgebaut wird, um seine Arteigenheit zu verlieren, so daß also körperfremdes Eiweiß in die Zirkulation gelangt. Nach den uns bekannten Gesetzen kommt auch bei dauernder Resorption gegen körperfremdes Eiweiß keine Unempfindlichkeit zu Stande, sondern es entsteht sogar eine Überempfindlichkeit. So erklärt es sich sehr einfach, daß die betreffenden Individuen jedesmal, wenn sie den betreffenden Eiweißstoff zu sich nehmen (dem gegenüber ihre Darmsäfte eine offenbare Insuffizienz aufweisen), an Urticaria erkranken. Diese Eigenschaft kann nur dann verloren gehen, wenn die Darmsäfte die betreffenden Stoffe so abbauen, daß sie völlig ihre Arteigenheit verlieren. Dann kommt es natür-

lich nicht mehr zu Urticariaeruptionen; auf diese Weise klären sich Fälle von Menschen, welche in der Kindheit jedesmal nach dem Genuß einer bestimmten Speise an Urticaria erkrankt sind, während sie in späteren Jahren die Speise vertragen.

Urticaria nach Arzneimitteln.

Schwieriger zu erklären erscheinen auf den ersten Blick die Urticariafälle, welche nach der Einverleibung von Arzneimitteln beobachtet werden und welche gerade klinisch die gleiche polymorphe Erscheinungsform wie die Serumexantheme darbieten. Wir wissen aber jetzt durch die Untersuchungen von Obermeyer und Pick (Wien. kl. Wochenschr. 1906), daß Eiweißstoffe, die von derselben Tierspezies stammen, durch Jodierung, Nitrierung und Diazotierung aus körpereigenem Eiweiß zu körperfremdem Eiweiß werden. Und dieses durch Jodierung, Nitrierung und Diazotierung usw. denaturierte Eiweiß löst dann im Tierkörper die gleichen Reaktionen aus, wie wenn von Anfang an körperfremdes Eiweiß injiziert worden wäre, so z. B. Präzipitinbildung. Es würde sich nach diesen Untersuchungen also auch für die Arzneimittelexantheme eine der sonstigen Urticaria analoge Ätiologie herausstellen, wenn man eine Kuppelung des Eiweißmoleküls mit dem betreffenden Arzneistoff annimmt. Wenn man aber in Betracht zieht, daß Mibelli, Raviart und Thonet in dem Inhalt der Blasen in der Haut Antipyrin nachgewiesen haben und daß nach äußerer Applikation von Antipyrin auf die Haut von antipyrinempfindlichen Individuen ebenfalls die gleichen Erscheinungen auftreten, so besteht auch die Möglichkeit, daß direkte Antipyrinwirkung ihr Auftreten zur Folge hat. In diesem Falle würden diese Arzneiexantheme eventuell aus dem Rahmen der durch körperfremde Eiweißsubstanz bedingten herausfallen.

Obstipations- und Graviditätsurticaria.

Die Obstipations- und Graviditätsurticaria findet ebenfalls durch die obige Formulierung des Gesetzes über „Eiweißempfindlichkeit“ ihre einfachste Erklärung.

So hätten wir in der Urticaria im großen und ganzen ein Krankheitsbild mit einer einheitlichen Ätiologie vor uns. Vorläufig sind jedoch noch einzelne Fälle vorhanden, deren Einordnung gewisse Schwierigkeiten bereitet, so z. B. die allerdings recht selten auftretende Menstruationsurticaria. Doch ist hier daran zu denken, daß sich bei der Menstruation ebenfalls bisher wenig bekannte Vorgänge abspielen, die man bisher mit

innerer Sekretion bezeichnet, und bei denen leicht eine Veränderung des Eiweißes vor sich gehen kann, welche das Auftreten einer Urticariaeruption zur Folge haben kann. Man denke daran, eine wie geringe Erschütterung das Eiweißmolekül zu erfahren braucht, um völlig andere Eigenschaften aufzuweisen (Ermüdungstoxin und Reduktionstoxin von Weichardt).

Nach dem Mitgeteilten würde die Urticaria also in zwei große Gruppen zerfallen:

1. die Fälle, bei denen die Urticaria durch die Zufuhr körperfremden Eiweißes von außen zu Stande kommt und
2. die Fälle, von denen das Gift direkt oder indirekt vom eigenen Körper stammt.

Streng genommen wären die Fälle von Urticaria ex ingestis zur ersten Gruppe zu rechnen, doch kommt das Gift indirekt vom Körper selbst, da der Darmkanal nach den Untersuchungen von Obermayer und Pick und Michaelis und Oppenheimer bei den Tieren, welche einen Darmkanal haben, also die Nahrung nicht direkt zu sich nehmen, das körperfremde Eiweiß so abbauen muß, daß nachher die Synthese zu körpereigenem Eiweiß stattfinden kann.

Gewisse Rätsel und damit der Stoff zu weiterer Forschung ist somit in der Urticariaätiologie auch jetzt noch vorhanden. Wenn die Urticaria auf Resorption körperfremder Eiweißsubstanzen zurückgeführt wird — und soviel erscheint sichergestellt —, so kann dieses Eiweiß natürlich organisiert oder unorganisiert sein, d. h. es wird damit nicht die Frage entschieden, ob etwa die Urticaria durch lebende Infektionserreger hervorgerufen wird. Doch scheint mir diese Annahme für eine große Anzahl von Urticariafällen so gut wie ausgeschlossen zu sein.

Zentrale Auslösung der Urticaria.

Wenn Lesser nach seinen Versuchen über Urticariaentstehung an eine zentrale, vom Gehirn ausgehende Wirkung denkt, so steht dies mit meinen Anschauungen durchaus in keinem Widerspruch, als ich stets für eine vom Zentrum her zu Stande kommende Wirkung der Toxine und Endotoxine eingetreten bin und nach meinen Ausführungen in den körperfremden Eiweißstoffen nur das Agens aufgefunden wäre, das in der großen Mehrzahl der Fälle die Erregung der Zentren auslöst. Daß die betreffenden Zentren auf andere Weise ebenfalls in Reizzustand gesetzt werden können, z. B. beim Erröten

(Erythema fugax), braucht nicht weiter hervorgehoben zu werden, wenn man daran denkt, daß die Muskelkontraktion vom Nerven aus ebenfalls durch die verschiedenartigsten Reize zu Stande kommen kann.

In dieser Weise besteht die auch klinisch oft vermutete Verbindung zwischen Urticaria und verschiedenen krankhaften Affektionen des Darms, wie bei Pädatrophie usw. So sah ich vor kurzem einen mit Darmaffektionen einhergehenden Fall von Nephritis, bei dem eine vorhandene starke Urticaria auf eine Resorption toxisch wirkender körperfremder Eiweißsubstanzen zu deuten schien, und bei welchem die Regulierung der Darmtätigkeit durch Diät eine wesentliche Besserung der Nephritis und — was für die Beurteilung des Krankheitsbildes viel wichtiger ist — ein Verschwinden der Urticaria herbeiführte (Patient Wussow 1223/09). Von dermatologischer Seite wird neuerdings (Török) sehr auf diese Zusammenhänge von Resorption körperfremder Eiweißsubstanz mit Urticaria geachtet und die Bedeutung dieser Vorgänge betont.

Pellagra.

Ebenfalls in die Reihe dieser Krankheitsbilder gehört die Pellagra, wenigstens in ihrem ersten Stadium, welches mit unbestimmten Prodromalerscheinungen beginnt. Im Frühjahr zeigen sich dann Hand- und Fußrückenerytheme, dann hört die Krankheit scheinbar auf. Im zweiten Stadium zeigen sich dann die gleichen Erscheinungen in etwas verstärktem Maße, dazu treten Magenbeschwerden und Diarrhöen. Es kommt schon im zweiten Stadium zu Muskelatrophien und nervösen Erscheinungen. Diese führen zum dritten Stadium, in dem psychische Erscheinungen hinzutreten. Schließlich erfolgt in Kachexie der Tod. Die Krankheit wird zurückgeführt auf den fortdauernden Genuß von verdorbenem Mais, der infolge besonderer sozialer Verhältnisse von den Armen im überreifen und feuchten Zustande eingeerntet wird (nach Joseph im unreifen).

Eklampsie.

Alle Versuche in der Plazenta, bei Eklamptischen ein spezifisches Gift nachzuweisen, sind als vollkommen gescheitert zu betrachten. Bakterielle Verunreinigungen lassen sich bei diesen Versuchen schwer vollkommen ausschalten, und die

durch Injektion von Eklampsieplazenten erzeugten Veränderungen waren durchaus nicht für den Symptomenkomplex und das pathologisch-anatomische Bild der Eklampsie charakteristisch. Die Eklampsie erinnert in ihrem ganzen Krankheitsverlauf: Krämpfe, Nephritis, hämorrhagische Diathese, in der Beeinflußbarkeit des Krankheitsbildes durch Narkose außerordentlich an das Bild einer durch wiederholte Resorption von körperfremder Eiweißsubstanz erzeugten Krankheit: ist doch bei einer Schwangeren im Körper die Plazenta vorhanden, welche zum Teil als Bildung des Eies anzusehen ist und somit zum Teil körperfremdes Eiweiß darstellt (Anteil des Spermatozoon). Es ist in diesem Zusammenhang vielleicht nicht gleichgültig, darauf hinzuweisen, daß eigene Untersuchungen gerade die hochgradige Giftigkeit des Spermatozoons festgestellt haben. Daß eine Resorption von Plazentarzotten wiederholt und häufig vorkommt, ist nicht nur wahrscheinlich, sondern durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Schmorl u. a. erwiesen.[1]) Vom serologischen Standpunkt aus hat bei der Eklampsie zuerst Weichardt auf die Bedeutung lytischer Vorgänge hingewiesen und hat passiv durch Serum von mit Plazenta behandelten Tieren (zusammen mit Plazenta injiziert) eklamptische Erscheinungen hervorgerufen. Die von Rosenau vertretene Annahme, daß es sich bei der Eklampsie um die wiederholte Resorption von Zottenelementen handelt, steht so mit dem klinischen Symptomkomplex, mit den pathologisch-anatomischen Befunden und mit den Erfahrungen der modernen Immunitätsforschung am besten von allen Theorien im Einklang.[2])

Denn wir wissen jetzt sicher, daß während der Gravidität körperfremdes Eiweiß (vom Syncytium) in den Kreislauf der Schwangeren gelangt und dort unter Umständen als Zeichen

---

[1]) Den exakten Beweis der Resorption dieser körperfremden Eiweißstoffe erbringt in sehr zwingender Weise Gräfenberg von der Kieler Frauenklinik (Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 14). In den ersten drei Monaten zeigt die Plazentarzotte Heterolyse, d. h. sie wirkt verdauend auf die Serumplatte. Das Zweckmäßige besteht wahrscheinlich in dem Zusammenhang dieses Vorgangs mit der Erleichterung der Einbettung des Eies. Als Zeichen der Resorption von Bestandteilen des Chorions seitens des mütterlichen Organismus ist anzusehen, daß (wahrscheinlich als Reaktion auf die Resorption tryptischer Fermente aus dem Chorion) während der Gravidität die Menge des Antitrypsins im mütterlichen Serum auf das Doppelte des normalen Gehaltes ansteigt.

[2]) Die Hauterscheinungen bei Syphilis und Typhus erklärt Kraus (Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9) durch die kapillare Ansiedelung einzelner Keime.

der Eiweißresorption und der entstandenen Überempfindlichkeit Eklampsie auslöst. Die einzige Tatsache, die bisher dem Verständnis Schwierigkeiten bereitete, bestand darin, daß die Eklampsie eine relativ so seltene Erkrankung ist. Aber ähnlich wie beim Heufieber können wir jetzt eine ganze Reihe von Störungen bei Schwangeren auf die Resorption des körperfemden Eiweißes beziehen (die Urticaria, die Albuminurie, vielleicht auch das Schwangerschaftserbrechen und die Eklampsie), so daß also die Eklampsie sich nur als die klinisch schwerste und seltenste Form der bei der Resorption körperfremden Eiweißes auftretenden Erscheinungen darstellen würde. Es würden so die einzelnen klinischen Manifestationen der Resorption körperfremden Eiweißes während der Gravidität in ungefähr dem gleichen Verhältnis stehen, wie die klinisch auch so außerordentlich differenten Formen, welche die Resorption von Polleneiweiß begleiten (man denke an die harmlose Conjunctivitis einerseits und die schweren asthmatischen Attacken andererseits, die beide durch Resorption der gleichen Polleneiweißsubstanz bedingt werden).

Die Vaccination und Revaccination.

Bei den Erscheinungen der Vaccination und Revaccination handelt es sich um einen Symptomenkomplex, welcher gewisse Analogien, aber auch bedeutende Verschiedenheiten mit der Serumkrankheit aufweist. Die klinische Bedeutung dieser Phänomene ist anscheinend eine geringere, vor allem handelt es sich bei der hier die Erscheinungen auslösenden Substanz im Gegensatz zum Serum um ein vermehrungsfähiges Virus.

Bei dem Revaccinations-Symptomenkomplex zeigt es sich deutlich, daß die bisher immer als Immunität bezeichnete Zustandsänderung des Körpers nur in einer beschleunigten Reaktion des Körpers beruht.[1]) (Wolff-Eisner, Pirquet siehe unten die Anmerkung.)

---

[1]) Vgl. hierzu **Wolff-Eisner 1904**, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 42—44, S. A. S. 12: „Das vorbehandelte Tier zeigt jedoch gegenüber dem nicht vorbehandelten (Bakterien gegenüber) die Eigenschaft einer beschleunigten Lyse"

und Zentr. f. Bakt. 1904, Bd. 37, H. 5, S. 684: „Der morphologische Beweis ist so erbracht, daß die Lyse beim immunen Tiere beschleunigt abläuft."

Pirquet 1905: „Das Wesen der klinischen Immunität für diese Gruppe von Erkrankungen, als deren Paradigma wir die Vaccination ansehen, besteht nicht in einer

Verlauf und Reaktionstermin bei der Revaccination.

Beim Erstimpfling liegt die Acme des Vaccinationsprozesses zwischen dem 9.—12.—14. Tage. Bei der Revaccination ist die Reaktionszeit verkürzt (und außerdem verläuft der Prozeß meist ohne Fiebererscheinungen). Wird eine Revaccination kurze Zeit nach der Vaccination vorgenommen, so findet sich eine sofortige Reaktion, die in eine nur „noch beschleunigte Reaktion" sich umwandelt, wenn die Revaccination erst längere Zeit nach der Vaccination vorgenommen wurde.

Von besonderem Interesse ist die von Pirquet mitgeteilte Tatsache, daß bei Sukzessiv-Impfungen bei einem Individuum, (die an verschiedenen Tagen vorgenommen werden), der Kulminationspunkt aller Impfareolae genau zu der gleichen Zeit eintritt, wo die Erst-Revaccination, also die am längsten bestehende Impfung, Areolabildung zeigt.

In der einleitenden Besprechung haben wir darauf hingewiesen, daß Pirquet mehr die klinischen Überempfindlichkeitserscheinungen beschrieben hat, im Gegensatz zu dem von mir speziell bearbeiteten Gebiet der zum Tode führenden Überempfindlichkeitserscheinungen. Aber schon hier bei der Revaccination tritt die große klinische Bedeutung dieser zweiten Überempfindlichkeitsform (welche starke klinische Reaktionen aufweist und unter Umständen auch zum Exitus führt) so deutlich hervor, daß die Schlußfolgerungen, die ich 1904 zog, 1905 von Pirquet aus seinen Versuchen ebenso fast identisch gezogen wurden. Es sind die beweisenden Zitate aus den beiderseitigen Arbeiten in der Anmerkung S. 71 wörtlich angeführt.

Bei wiederholter Revaccination zeigt sich nämlich bisweilen eine sehr starke Reaktion, die Pirquet als hyperergische Reaktion bezeichnet; von besonderer Bedeutung ist weiter eine besonders bösartige Form der Variolainfektion, die als Purpura variolosa oder als rash bezeichnet wird, die nur bei Geimpften (Vaccinierten) vorkommt. Hier findet sich eine besonders kurze Inkubationszeit, die Affektion

---

erworbenen Unempfindlichkeit gegen die Infektionserreger, sondern in der Fähigkeit zur beschleunigten Reaktion." S. 135 (Serumkrankheit) und **1905**

ebenda S. 134: „Die beschleunigte Reaktionsfähigkeit ist der bleibende Vorteil, den der Organismus durch das Überstehen der ersten Krankheit erlangt hat."

Bei ersterem Autor ist somit nicht nur die Tatsache der beschleunigten Reaktion bei der Immunität klargestellt, sondern auch die zu Grunde liegende Ursache aufgedeckt. Gegenüber den anmaßlichen Forderungen Pirquets (B. kl. W. 1908) mußte dies einmal klargestellt werden.

führt unter den Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese zum Tode. Zwanglos kann das Krankheitsbild nicht anders gedeutet werden, denn als eine Überempfindlichkeit (im Sinne meiner starken Reaktionen), welche bei einer Variolainfektion unter dem beschriebenen schweren Krankheitsbild schnell zum Tode führt.

Die Syphilis.

Herxheimer'sche Reaktion.

Bei der Syphilis wird der von Herxheimer entdeckten Reaktion viel zu wenig Beachtung geschenkt. Sie besteht darin, daß bei Beginn der Quecksilberbehandlung eine wesentliche Verstärkung des Exanthems auftritt, resp. das bisher noch nicht vorhanden gewesene Exanthem erscheint. Von allen Erklärungen dieses Phänomens ist die wahrscheinlichste, daß durch das Quecksilber eine Abtötung der Erreger der Syphilis (der Spirochaeten) stattfindet, und daß diese eine Verstärkung des sonst auf gleiche Weise entstehenden Exanthems herbeiführten.

Thalmann [Münch. med. Wochenschr. 1908 und Medizinische Abteilung des Sächs. Kriegsministeriums: „Die Syphilis und ihre Behandlung im Lichte neuerer Forschungen“, Dresden 1906] ist der erste gewesen, welcher auf die Rolle der Endotoxine bei der Syphilis eingegangen ist, allerdings ohne genügende Kenntnis der anderen über diese Frage seinerzeit schon vorhanden gewesenen Literatur. Seine wichtigen Schlußfolgerungen seien hier kurz mitgeteilt:

Endotoxinlehre in der Syphilisforschung.

1. Das Quecksilber wirkt stark spirochaetentötend.
2. Dadurch werden die an ihren Leibern haftenden Gifte — Syphilisendotoxine — frei. Diese bedingen Hyperämie, Rundzelleninfiltration, Gewebshypertrophie und Gewebsneubildung.

   Durch dieses Freiwerden der Gifte bei Abtötung der Spirochaeten erfolgt in den ersten Tagen der Quecksilberkur eine Verschlimmerung der Krankheit (Herxheimer'sche Reaktion).
3. Schon im Beginn der Krankheit, besonders aber nach der durch Hg erfolgten Abtötung und massenhaften Entstehung der Endotoxine erfolgt eine entsprechend starke Bildung von Antikörpern und dadurch eine steigende Immunität gegen das Gift. Diese kann (nach wochenlangem Bestehen des ersten Exanthems) so bedeutend sein, daß auch ohne Behandlung Rückbildung und Stillstand der Krankheit erfolgen kann.

4. Allmählich vermehren sich die noch lebenden Spirochaeten wieder, wodurch die Immunität sinkt. Jetzt sind weniger Herde vorhanden. Es kommt zu großfleckigen Roseolis, denn es dauert jetzt länger, ehe wieder hohe Immunität eintritt. So erklären sich die weiteren Rezidive.
5. Später wird die Anzahl der Herde immer geringer. Sie enthalten nur wenig und schon geschwächte Spirochaeten, also auch wenig Antikörper. Doch besteht eine gewisse Immunität von früher her.
6. Durch die Endotoxine hat eine erhebliche Schwächung der Körperzellen stattgefunden. Im tertiären Stadium sind nur wenige Spirochaeten vorhanden. Doch genügen jetzt sehr geringe Giftmengen, um das Gewebe zum Zerfall zu bringen und ulceröse Prozesse hervorzurufen.
7. Maligne Syphilis ist vorhanden bei Unfähigkeit des Körpers, Antikörper zu produzieren.
8. Die späteren, metasyphilitischen Erkrankungen bestehen in der durch die Schwächung der Zellen besonders leicht bei Gelegenheitsursachen (Alkohol, Infektionskrankheiten, Überanstrengungen, Traumen usw.) entstehenden vorzeitigen Zelldegeneration.

Äquivalente der Herxheimer'schen Syphilisreaktion.

Der sogenannten Herxheimer'schen Reaktion, die nach Thalmann schon von anderen beschrieben worden ist und die im verstärkten Auftreten der Roseola nach Quecksilberbehandlung besteht (und zwar um so stärker, je intensiver die Quecksilberkur wirkt), steht nach Thalmann gleich das Auftreten oder die Verschlimmerung von Tonsillaraffektionen die Verstärkung der Heiserkeit bei Laryngitis luetica, das Auftreten von Iritis und Kopfschmerzen nach Quecksilberbehandlung.

Mit der Mehrzahl der Thalmann'schen Thesen kann man sich uneingeschränkt einverstanden erklären. Es ist zu ihnen nur zu bemerken, daß Thalmann die beobachteten Erscheinungen allein auf die quantitativen Verhältnisse der Antikörper (Reaktionsstoffe) zurückführen will und dabei die im Verlauf der Krankheit entstandene Überempfindlichkeit in keiner Weise berücksichtigt. Die Überempfindlichkeit aber erklärt es, warum (vgl. These 6) eben schon geringe Giftmengen genügen, um schwere klinische Veränderungen hervorzubringen. Bei der malignen Syphilis ist sicherlich keine Unfähigkeit vorhanden, Antikörper zu produzieren, sondern es besteht eine abnorme Reaktion auf die bei der Auflösung der Spirochaeten freiwerdenden Giftstoffe, wie ich eine solche z. B. auch bei Tier-

versuchen schon gegenüber Rattentrypanosomen beobachtet habe (vgl. S. 77). Daß ebenso bei der tertiären Syphilis der Grund der schweren klinischen Erscheinungen tatsächlich nicht in einem Fehlen der Antikörper zu suchen ist, ergeben täglich von neuem die positiven Resultate der Wassermann'schen Reaktion (s. d.).

Es bedeuten die Thalmann'schen Anschauungen einen großen Fortschritt in der Klärung des Wesens der Syphilis, woran die bestehenden geringen Auffassungsdifferenzen nichts zu ändern vermögen. Weitere Punkte, die diskutiert werden müssen, sind folgende: Für die Selbstheilung der Syphilis genügt die Annahme der die Spirochaeten zerstörenden Antikörper; daneben antitoxische Stoffe anzunehmen, wird durch die klinischen Erscheinungen nicht gefordert. Bei der Erklärung der tertiären Erscheinungen braucht man auch nicht, wie Thalmann es tut, eine spezifische Schwächung der Körperzellen durch die Syphilis und ihre Endotoxine anzunehmen, da es eben (s. S. 43) ein allgemeines Gesetz ist, daß bei wiederholter Resorption einer körperfremden Eiweißsubstanz eine Überempfindlichkeit entsteht, welche bewirkt, daß geringe Mengen dieser Substanz (also schon wenige Spirochaeten) stärkere (wenn auch unter Umständen nur lokale) Erscheinungen auslösen. Die Unrichtigkeit der Thalmannschen Anschauung in These 7 über das Fehlen von Antikörpern bei maligner Syphilis läßt sich sehr einfach experimentell erweisen. Wäre die Thalmann'sche Anschauung richtig, so müßte bei maligner Syphilis, bei Reïnfektion mit Spirochaetenhaltigem Material bis zum Entstehen der Papel (des Primäraffekts der Reïnfektion) eine Inkubation von 4—6 Wochen liegen (vgl. Neisser, Berl. med. Ges. 1908).

Reïnfektionsversuche bei Syphilis.

Die Eigenschaft des syphilitisch Infizierten (Wolff-Eisner, Med. Klinik 1908), bei Reïnfektion mit Syphilismaterial von der Haut aus, nicht zu erkranken, bezieht Thalmann noch in der früher üblichen Weise auf „Immunität“. Daß dies nicht der Fall ist, sondern daß es sich hier nur um eine beschleunigte Reaktion im Sinne der Überempfindlichkeitsreaktion (wie bei der Revaccination und der Tuberkulinreaktion) handelt, erweisen die Versuche von Finger, Landsteiner, Neisser und Wolff-Eisner.

Den von mir bei der Festsetzung der Grenzen der bak-

teriziden Serumtherapie (1903 Berl. klin. Wochenschr., Nr. 17—20) eingeführten Begriff der dosis letalis minima an Endotoxinen hat Thalmann in die Syphilistheorie übernommen und verwendet ihn vielfach. So war von mir ausgesprochen, daß kleine Endotoxinmengen positiv chemotaktisch, größere negativ chemotaktisch wirken, was Thalmann bei der Syphilis sinngemäß dahin modifiziert: „Endotoxine bilden in kleinen Mengen einen Reiz zur Zellteilung und Neubildung, in stärkerer Konzentration oder bei stärkerer Giftigkeit zur Nekrotisierung“. „Die einzelnen Gewebe verhalten sich verschieden; der Reiz, der auf die Bindegewebszellen noch als ein plastischer wirkt, ruft bei den empfindlichen Nervenzellen schon Degeneration hervor.“ Die ganz gleichen Gesetze haben nämlich für die Tuberkulinwirkung, bei der Tuberkelbildung und dem Übergang in Verkäsung Geltung. Aus der Verbindung der Thalmann'schen Anschauung mit den Erfahrungen über die bei wiederholter Resorption körperfremder Eiweißstoffe auftretenden Erscheinungen geht hervor, daß das luetische Exanthem nicht durch die Spirochaeten an sich, sondern durch die bei ihrer Auflösung frei werdenden Stoffe bedingt wird. Daher kommt ohne therapeutische Einwirkung das Exanthem erst dann zu Stande, wenn die Reaktionsstoffe in genügender Anzahl gebildet worden sind (genau so, wie es sich mit den Serumexanthemen verhält). Es hat lange die Frage die medizinische Welt bewegt, ob ein Syphilitiker zum zweiten Mal an Syphilis erkranken kann und ob es möglich ist, bei bestehender Syphilis einen neuen Primäraffekt zu setzen. Die Untersuchungen von Finger, Landsteiner u. a. ergeben, daß dies möglich ist. Wie auch eigene Versuche bestätigten, kann also nicht davon gesprochen werden, daß bei Syphilis eine Reïnfektion nicht möglich ist, noch weniger davon, daß eine absolute Immunität besteht, sondern die Reinfektion hat, wie bei der Revaccination, eine beschleunigte Inkubation (meist von nur 24—48 Stunden Inkubationsdauer), wobei eine Differenz der Inkubationsdauer bei den verschiedenen Stadien der Syphilis nicht zu bestehen scheint. Der bei der Reïnfektion entstehende neue Primäraffekt bleibt meist eine kleine, abortiv verlaufende Papel. Doch kommt es, wenn auch selten, wie mir eigene Befunde zeigen, zu der anderen Form der Uberempfindlichkeitsreaktion, die sich nicht in schnellem

Ablauf, sondern in schweren klinischen Erscheinungen dokumentiert; es entsteht dann bei der Reïnfektion ein ulzeröses Gumma. Weitere Erfahrungen werden ergeben, ob der von mir vermutete Zusammenhang dieser Erscheinungen mit der Malignität der Syphilis besteht.

Die Irrigkeit der lange Zeit herrschenden Anschauung, daß die Bakterienvermehrung schon rein aus mechanischen Gründen den Tod herbeiführe — ganz abgesehen davon, daß die Bakterienvermehrung erst in den letzten Stunden einsetzt, wo das Schicksal des Tieres schon entschieden ist — beweist z. B. in sehr eindeutiger Weise die Rattentrypanosomiasis. Hier finden sich die Trypanosomen oftmals in ungeheurer Anzahl, ohne daß das Wohlbefinden der Ratten die geringste Einbuße erleidet, obwohl hier durch die in lebhaftester Weise beweglichen Trypanosomen eine mechanische Schädigung viel näher gerückt erscheint, als bei den meisten Bakterien. Es ist dieses Verhalten zwanglos nicht anders zu erklären, als daß zwischen Ratte und Trypanosomen eine Symbiose besteht, derart, daß der Rattenkörper nicht den Versuch macht, sich durch Reaktionsstoffe der Trypanosomen zu entledigen und somit nur diejenigen Trypanosomen der Auflösung verfallen, die eines natürlichen Todes sterben.[1])

Pneumonie.

Rolle der Bakteriolyse bei der Krise und Pseudokrise.

Bei der Pneumonie entsteht das Fieber durch die Auflösung der Pneumokokken. Zur Erklärung der Krise und Pseudokrise ist es erforderlich, nochmals daran zu erinnern, daß kleine und mittlere Endotoxinmengen die Temperatur erhöhen, große sie herabsetzen (wie man bei der experimentellen Typhus- und Cholerainfektion sehr leicht beobachten kann). Die im Körper vorhandenen Bakteriolysine führen

---

[1]) Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist, daß bei der Überimpfung von Rattentrypanosomen-haltigem Blut auf andere Versuchstiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen), die Rattentrypanosomen eine Zeit lang sich vermehren, ebenfalls ohne wesentliche Krankheitserscheinungen zu setzen. Nach der Injektion ziemlich massiver Dosen starben jedoch einige Meerschweinchen, und gerade bei diesen Tieren ließen sich im Blut und Organen keine Trypanosomen nachweisen, während bei den anderen gleichzeitig infizierten Tieren große Mengen von Trypanosomen vorhanden waren. Ich möchte diesen Befund in der Weise deuten, daß bei der Abtötung der Trypanosomen Gifte frei geworden sind, welche gerade die Tiere töteten, die durch Auflösung der Trypanosomen sich der Infektion entledigten.

andauernd zur Auflösung von Pneumokokken und die dabei freiwerdenden Endotoxinmengen bewirken das Fieber. Unter dem Reiz, der durch die bei der Auflösung der Bakterien freiwerdenden Giftstoffe gesetzt wird, werden nun gleichartige Antikörper (Lysine) in verstärktem Maße gebildet. Bis diese im Kreislauf erscheinen, dauert eine gewisse Zeit (Inkubationsdauer der Antikörperbildung).[1]) Erst mit dem Inaktiontreten dieser Antikörper kann überhaupt die Infektion beendet werden und die Beobachtung der alten Ärzte, welche an die ungeraden Tage (5 und 7) das Ende der Pneumonie knüpften, mag diesen Zusammenhang mit dem Inwirkungtreten der Antikörper vorgeahnt haben. Sobald nun eine größere Zahl von Lysinen bei der Pneumonie gebildet ist, setzt eine starke Lyse ein, die mit Schweißausbruch, Temperaturherabsetzung, gesteigerter Pulsfrequenz usw. einhergeht. Gelingt es dieser gegen die Infektionserreger gerichteten Lysin-Antikörperattacke, alle vorhandenen Pneumokokken abzutöten, so ist die Krankheit beendet, die Krise ist eingetreten; bleiben dagegen noch Pneumokokken übrig, so folgt die Entscheidung erst dann, wenn ein neuer Schub von Antikörpern in die Zirkulation tritt; auch dann kann es sich wieder um eine Krise oder eine Pseudokrise handeln. So erklärt es sich, daß man beim Abfallen der Temperatur von vornherein gar nicht wissen kann, ob eine Krise oder eine Pseudokrise vorliegt, da die klinischen Erscheinungen der Krise und Pseudokrise und die diesen Phänomenen zu Grunde liegenden Ursachen vollkommen die gleichen sind.[2])

Über die Antikörper bei Pneumonie vgl. den Nachtrag S. 185.

---

[1]) Das Verständnis dieser Vorgänge wird durch eine Beobachtung von Pirquet sehr erleichtert. Er konnte zeigen, daß alle Impfungen (mit Kuhlymphe), die er an 7 aufeinanderfolgenden Tagen sukzessiv setzte, am gleichen Tage aufgingen (siehe Vaccination). Die verspätet gesetzten Impfungen gehen gleichzeitig an, weil die gebildeten Antikörper (Lysine) sich gegen alles ihnen erreichbare Virus wenden und die Inkubation eben **dann** zu Ende ist, wenn die Lysine in genügender Menge gebildet sind. — Ganz analog sind die Vorgänge bei der Krise: es wäre irrig anzunehmen, daß die Antikörper sich ansammeln, ehe sie zum Angriff vorgehen. Dies tun sie sofort, sowie sie gebildet sind. Die Bildung erfolgt jedoch schubweise, wenn sie unter dem Reiz der durch die spontan vorhandenen Bakteriolysine in Freiheit gesetzten Endotoxine von den Zellen (wahrscheinlich speziell der hämatozoetischen Organe) zur Abstoßung gelangen.

[2]) Romberg hat darauf hingewiesen, daß die Erscheinungen der Pneumonie nicht auf die Verlegung der Atmung, sondern auf Gifte, die speziell das Herz angreifen, zu beziehen sind.

Typhus.

Die experimentelle Typhusinfektion verläuft beim Tier in 20—30 Stunden tödlich. Da der Typhus beim Menschen eine hauptsächlich im Darm lokalisierte Infektionskrankheit von langer Dauer ist, glaubte man, daß zwischen Infektion beim Tier und Menschen keinerlei Beziehungen beständen und daß das Wesen der typhösen Erscheinungen durch die Darmaffektion bedingt sei. Nun ist inzwischen eine ganze Reihe von Typhusfällen mit nur geringer oder ganz ohne Darmaffektion konstatiert worden, und Stadelmann und Wolff-Eisner führten, da solche Fälle klinisch analog wie ein Typhus verlaufen können (Fieberkurve usw.), die Erscheinungen beim Typhus abdominalis auf die Wirkung von Typhusendotoxinen zurück.

Der Typhus als Endotoxinerkrankung.[1]

Wenn die Darmgeschwüre und Darmlokalisationen nicht den Typhus ausmachen, so ist das Typhuskrankheitsbild eine Vergiftung, bedingt durch die gelösten Bakterienleiber (die Endotoxine). Diese Anschauung wird auch von Neufeld ganz uneingeschränkt vertreten. Wenn man auf diesem Standpunkt steht, so ist doch nur eine logische Schlußfolgerung, daß die Abwehrkräfte des Körpers, die Bakteriolysine, das Krankheitsbild erst hervorrufen. Diese Lysine sind beim Typhuskranken zu zahlreich, um die Typhusbakterien unaufgelöst, wie z. B. im Urin und in der Galle, auch im Blut, verweilen zu lassen; sie sind andrerseits zu wenig zahlreich, um sämtliche Typhusbakterien schnell durch Bakteriolyse zu vernichten. In einer schon 1903 erschienenen Arbeit (Untersuchungen über einige Immunitätsfragen, Berl. klin. Wochenschrift 1904, Nr. 42—44; Über Grundgesetze der Immunität, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 37, H. 3/4/5) habe ich mit aller Entschiedenheit den Standpunkt vertreten, daß unter Umständen zugeführtes bakteriolytisches Heilserum den Tod herbeiführen könne. Es erscheint heute wenig verständlich, warum dieser Standpunkt, der nur eine konsequente Durchführung der Erfahrungen der bakteriolytischen Immunität auf klinische Pro-

---

[1]) Vgl. Stadelmann und Wolff-Eisner, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 24—25.

bleme darstellte, seinerzeit so ablehnend beurteilt wurde.[1])

Typhus-rezidive.

Die Rezidive des Typhus hatten allen anderen Erklärungsversuchen der klinischen Typhuserscheinungen außerordentliche Schwierigkeiten entgegengesetzt. Gänzlich unbefriedigend ist, wie Jürgens hervorhebt (D. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1) die Anschauung, daß Rezidive mit erneutem Bakterienwachstum im Darm zusammenhängen. Die Schulmedizin nimmt an, daß nach überstandenem Typhus sich eine Immunität ausbildet, deren experimentellen Nachweis sie durch Agglutinine und bakteriolytische Immunkörper erbracht sah. Daß solche „Reaktionskörper", wie man sie besser statt Immunkörper benennen würde, da dieser Ausdruck nichts präjudiziert, gebildet werden, ist zweifellos: nur schützen dieselben nicht mit Sicherheit gegen eine Wiedererkrankung und noch weniger gegen ein Rezidiv. Jürgens hatte nun schon früher einige Fälle mitgeteilt, wo bei hohem bakteriziden Titer des Blutserums sich trotzdem Rezidive eingestellt hatten. Auch er hält die Annahme einer Immunität für widersinnig.

Er hat recht damit und auch unrecht: von Immunität sollte man unter diesen Umständen besser nicht sprechen. Aber dennoch sind die bakteriolytischen Immunkörper mit daran beteiligt, wenn es in der Mehrzahl der Fälle nicht zum Rezidiv und nicht zur Wiedererkrankung kommt, selbst wenn sich Typhusbazillen noch im Organismus befinden. Die Ursache dieser scheinbaren Unklarheit ist die Zwitterstellung der bakteriolytischen Immunkörper, daß die gleichen Gebilde Tod oder Heilung herbeiführen können, je nach der Menge der bei der Bakteriolyse freiwerdenden Gifte der Bakterienleiber (Endotoxine).

Die Bakteriolysine des Organismus, der eine Typhusinfektion durchgemacht hat, genügen meist, um Typhusbazillen

---

[1]) Es ist, da diese Erklärung alle Typhusfälle umfaßt, nicht von prinzipieller Bedeutung, ob man mit Eiselt Fälle ohne Darmlokalisation als Splenotyphus (Verh. des X. intern. med. Kongr., 2. Abtl., Bd. 5, S. 210, 1891) oder mit Curschmann als „Toxintyphus" abtrennt. Wir weisen auf die Wichtigkeit der Typhussepsis beim Menschen hin, um zu zeigen, daß Typhusinfektion beim Menschen wie beim Tier verlaufen kann. Umgekehrt zeigt Bail (Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 10), daß beim Kaninchen nach intravenöser Injektion von Typhusbazillen oder Aggressin ähnliche Darmveränderungen auftreten können, wie beim menschlichen Typhus, daß also auch beim Tier der Typhus wie beim Menschen verlaufen kann.

zu bakteriolysieren, bevor in Betracht kommende Endotoxinmengen gebildet wurden. Gelingt es den Bakterien dagegen zu wuchern — vielleicht an vor Bakteriolyse geschützten Stellen —, so kann dann gerade der hohe bakterizide Titer, wenn die Bakterien ins Blut gelangen, lebensgefährlich wirken.

An die Serotherapie des Typhus können unter diesen Umständen nur sehr bedingte Erwartungen gestellt werden.

Typhusinfektion bei Mensch und Tier.

Es erhebt sich jetzt noch die Frage, ob das klinisch differente Krankheitsbild der Typhusinfektion beim Tier und beim Menschen völlig durch Endotoxinwirkung erklärt werden kann. Zur Erklärung müssen wir wieder das Grundgesetz heranziehen, daß kleine Endotoxindosen Temperaturanstieg, große Dosen Temperaturabfall zur Folge haben. Wenn wir uns diese Tatsache vergegenwärtigen, wird es sofort erklärlich, warum wir bei der Typhusinfektion des Menschen eine Reihe von Temperatursteigerungen, beim Meerschweinchen nach kurzem Temperaturanstieg einen bis zum Exitus andauernden Temperaturabfall haben. Bei der menschlichen Typhusinfektion werden etappenweise kleine Mengen von Typhusendotoxin in die Zirkulation gebracht, während der Meerschweinchenorganismus bei peritonealer Infektion mit Typhusendotoxin überschüttet wird. Dazu kommt noch, daß im Meerschweinchenorganismus die Bakteriolyse stärker als im menschlichen Serum ist. Hierin besteht der eigentliche und der wesentliche Unterschied zwischen Tier- und Menscheninfektion mit Typhusbazillen. Bei supponierter gleicher Empfindlichkeit gegenüber dem Endotoxin vollzieht sich die Bakteriolyse beim Meerschweinchen schneller, und darum ist das Krankheitsbild beim Meerschweinchen ein akutes, bei Menschen ein subakutes. Darum ist das Krankheitsbild beim Meerschweinchen schwerer, und es entscheidet sich schneller, ob die Krankheit zum Tode oder zur Heilung führt.

Die schnellere und stärkere Bakteriolyse beim Meerschweinchen erklärt auch, warum die für den Menschen natürliche Typhusinfektion vom Darm aus beim Meerschweinchen nicht haftet, d. h. nicht zum Infekt führt. Die auf dem Darmwege in die Blutbahn eindringenden Bakterien werden bakteriolysiert und finden nicht wie beim Menschen Schlupfwinkel, an denen sie sich, vor bakteriolytischen Einflüssen

geschützt, vermehren und ansiedeln können. Daß auch ein Mensch — analog dem Meerschweinchen — auf Typhusinfektion vom Darm aus nicht erkranken muß, ist so bekannt, daß es in diesem Zusammenhang nur erwähnt zu werden braucht. Es wäre vom Standpunkt einer Kritik der Metschnikoff'schen Phagozytenlehre von Interesse, zu erfahren, ob die Typhusbazillen in Milz oder Lymphdrüsen diesen Schlupfwinkel finden. Die Auffindung dieses Ortes wäre auch eventuell von klinisch-therapeutischem Interesse, doch erlaubt unsere bisherige Technik nur vermutungsweise in Milz und Lymphdrüsen diesen Ort, in dem die Typhusbazillen den Schlupfwinkel finden, an dem sie sich ungestört von den bakteriolytischen Kräften des Serums vermehren können, zu sehen.

Inkubation beim Typhus.

Jürgens berichtet (D. med. Wochenschr. 1907, Nr. 1), daß Wochen, Monate, ja unter Umständen Jahre zwischen der Aufnahme der Typhusbazillen und dem Ausbruch klinischer Erscheinungen liegen können. Er bezeichnet dieses Intervall als Inkubation, wie uns scheint, nicht ganz richtig, denn der Sinn des Wortes „Inkubation", wie er von Klinikern und Bakteriologen gleichsinnig gebraucht wird, ist ein ganz anderer. Unter Inkubation versteht man zwar, wie Jürgens, den Zeitraum zwischen Infekt und Krankheitsausbruch, aber in dem Sinne, daß inzwischen sich die Krankheitserreger vermehren. Wenn die Vermehrung soweit fortgeschritten ist, daß die Bakterien Krankheitserscheinungen hervorzurufen vermögen, ist die Inkubation zu Ende.

Um ein Verständnis des Inkubationsphänomens zu gewinnen, muß man sich daran erinnern, daß die Vermehrung der Bakterien meist in stetem Kampf mit den bakteriziden Kräften des Körpers vor sich geht. Man muß das Ende der Inkubation dort setzen, wo die Menge der bei der Bakteriolyse freigewordenen Endotoxine die Dosis efficax erreicht hat (resp. nach Passage der etwa vorhandenen sessilen Rezeptoren zentralwärts an empfindliche lebenswichtige Organe [Gehirn usw.] gelangt ist).

In den von Jürgens angeführten Fällen von monatelangem Intervall zwischen Infekt und Krankheitsausbruch handelt es sich nicht um eine Inkubation im obigen Sinne, da die Krankheitserreger unbeeinflußt von den bakteriziden

Kräften des Körpers sich ansiedeln und eventuell vermehren. Zu Krankheitserscheinungen kann es erst dann kommen, wenn die Bakterien aus irgend welchen Gründen mit den bakteriziden Kräften des Körpers zusammenkommen.

Die Gegner der modernen Epidemiologie hatten stets darauf hingewiesen (z. B. Rosenbach), daß es sich bei der Typhusinfektion beim Meerschweinchen um eine Injektions-, nicht um eine Infektionskrankheit handelt, da der Verlauf der Erkrankung beim Meerschweinchen keine Spur von Ähnlichkeit mit der beim Menschen aufweist. Es ist als ein großer Gewinn zu betrachten, wenn eine einheitliche Auffassung in der Lage ist, Tier- und Menscheninfektion trotz der großen klinischen Differenzen zu erklären und diese auf eine nur quantitative Verschiedenheit der bakteriolytischen Immunität zurückzuführen.

Tuberkulose.

Einfluß der Endotoxine auf die klinischen Erscheinungen bei der Tuberkulose.

Die Erscheinungen bei der Tuberkulose: Fieber, Nachtschweiße, Temperaturabfälle, Gewichtsverlust, sind auf die bei der Auflösung der Tuberkelbazillen freiwerdenden Giftstoffe (Endotoxine) zu beziehen. Bei bestehender Tuberkulose verläuft, ebenfalls analog wie bei der Syphilis, eine Reïnfektion beschleunigt und abortiv; nur bei Reïnfektionen mit massiven Infektionsdosen liegen die Verhältnisse anders (Römer).

Die gleichen Erscheinungen, wie sie im Verlauf der Tuberkulose spontan auftreten, lassen sich durch die künstliche Einverleibung von Tuberkelbazillenderivaten (Tuberkulin) hervorbringen. Eine gewisse Sonderstellung kommt der Tuberkulose zu, die dadurch ihre Erklärung findet, daß die Tuberkelbazillen der Lyse sehr schwer zugänglich sind. Hierdurch erklärt sich die lange Inkubation nach einer Infektion mit Tuberkelbazillen; durch den Mangel an vorhandenen Lysinen erklärt sich weiter, daß für den völlig Normalen, d. h. für den von tuberkulöser Infektion vollkommen Freien (Tier wie Mensch) tote Tuberkelbazillen und Tuberkulin absolut ohne Wirkung sind (Schreiber, Hamburger, Erlandsen, Wolff-Eisner). Im allgemeinen verfügt nur derjenige, der tuberkulös infiziert ist oder der eine tuberkulöse Infektion durchgemacht hat, über die reaktionauslösenden Stoffe, welche aus Tuberkulin

und Tuberkelbazillenderivaten bei ihrem Zusammentreten Gifte in Freiheit zu setzen vermögen.[1])

Verschiedene Formen der Tuberkulin-einwirkung.

Je nach der Art der bestehenden tuberkulösen Infektion resp. nach der Zeit, welche seit der Infektion verflossen ist, bekommt man nach der Injektion von Tuberkulin:

a) sofortige Reaktion (wenn reichlich Lysin-Antikörper vorhanden sind),

b) Reaktion, aber zeitlich verzögerte (wenn Lysin etwas spärlich vorhanden),

c) Reaktion erst bei Reïnjektionen, wenn die Lysinbildung erst durch den Reiz der Injektion stimuliert worden ist, wobei die Injektionen die schon vorhandene Fähigkeit des Körpers zur Bildung von Reaktionsstoffen (Antikörper) erst stimulieren und die Produktion der Menge von Antikörpern erst hervorgerufen haben, deren nunmehriges Vorhandensein dann bei der erneuten Injektion von Tuberkulin in Erscheinung tritt.

Die weiteren Ausführungen über Tuberkulindiagnostik usw. siehe im Speziellen Teil S. 138 ff.

Schlußfolgerungen für das Wesen der Immunitätserscheinungen aus den mitgeteilten auf Überempfindlichkeit beruhenden Krankheitsbildern.

Im Vorhergehenden sind eine Reihe von experimentellen Beobachtungen und von einzelnen Krankheitsbildern angeführt, welche für die Anschauung sprechen, daß alle Erscheinungen der Infektionskrankheiten nicht auf die lebenden Bakterien an sich, sondern nur auf die bei der Auflösung frei werdenden Gifte (Endotoxine) zu beziehen seien. Da 1904 von mir eine völlige Analogisierung der Endotoxine mit den körperfremden

---

[1]) Es ist aber, wie mir eigene Versuche einwandsfrei dartun, experimentell möglich, durch längere Behandlung von Tieren, speziell mit zerriebenen Tuberkelbazillen, auch beim völlig gesunden Tier (Kaninchen) Empfindlichkeit gegenüber Tuberkelbazillenderivaten hervorzurufen, resp. Antikörper im Sinne von Reaktionsstoffen zu erzeugen, die mit Tuberkulin oder sonstigen Tuberkelbazillenderivaten zusammentretend, eine Reaktion hervorrufen. Doch kann man für praktische Zwecke, wenn derartige experimentelle Maßnahmen nicht in Betracht kommen, daran festhalten, daß derjenige, der nicht tuberkulös infiziert ist oder war, auf Tuberkulin überhaupt nicht reagiert.

Eiweißstoffen durchgeführt wurde[1]), sind sämtliche bisher angeführten „Eiweißkrankheiten" nur Spezialfälle für das große, die Infektionskrankheiten bedingende Grundgesetz. Es werden auf diese Weise die Krankheitserscheinungen in einen sehr eigenartigen Konnex mit den als Schutzstoffen angesehenen „Antikörpern" gesetzt.

Antigentheorien bei der Überempfindlichkeit.

Bei Wolff-Eisner (Berl. klin. Wschr. 1904, Nr. 42—44) ist der Gedanke sehr deutlich ausgesprochen.

„Bei der bakteriziden Immunität hat es den Anschein, daß die Lysine den betr. Tieren Schutz gegen die Endotoxine verleihen. Die Lysine gewähren jedoch keinen Schutz gegen das Endotoxin, sondern schneiden nur die Vermehrungsfähigkeit schon zu einem Zeitpunkt ab, an dem die vorhandene Menge von Endotoxinen noch nicht die Dosis letalis minima erreicht." (Sep.-Abdr. S. 13.)

„Das Schicksal des Tieres wird bedingt durch die bei der Bakteriolyse freiwerdenden Endotoxine." (Sep.-Abdr. S. 26.)

„Ein bakterizides Serum kann in außerordentlich hohem Maße bei einer bakteriellen Infektion lebensrettend wirken, indem die durch das Serum bedingte Bakteriolyse zu einer Abtötung der Infektionserreger führt.

Ist aber die Dosis letalis an Endotoxinen überschritten, so wird die durch das Immunserum beförderte Bakteriolyse nur den Erfolg haben können, den tödlichen Ausgang zu beschleunigen, resp. in einzelnen Fällen erst herbeizuführen." (Sep.-Abdr. S. 27.)

An den angeführten Stellen finden wir es aber schon sehr klar hervorgehoben, daß diese Antikörper in keiner Weise mit den Antitoxinen zu identifizieren sind, sondern Antistoffe ganz anderer Art darstellen.

Viel weniger ausgesprochen wird diese Anschauung in den Arbeiten Pirquets, in denen die offenbare Tendenz immer wieder zum Durchbruch kommt, die Antikörper mit Antitoxinen zu identifizieren.

Pirquet hat 1903 (Theorie der Inkubationszeit, Wien. klin. Wochenschr. 1903 Nr. 45 und Ges. f. Kinderheilk., Cassel 1903) die Inkubation und die Revaccinationserscheinungen auf

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 42—44, S. A. S. 6—15. Zentr. f. Bakt. 1904, Bd. 37, S. 687. „Die bakteriellen Endotoxine bilden keine Sonderklasse von Giften mit besonderen nur für sie geltenden Gesetzen, sondern die Endotoxine sind körperfremdes Eiweiß, giftig, wie jedes körperfremde Eiweiß."

Antikörper bezogen, aber stets auf Antikörper, die mit dem Antigen zusammentretend, die Reaktion auslösen. So sagt er: „Ein Grundgesetz der Antikörperbildung ist, daß sie sich bei wiederholter Einwirkung der sie erzeugenden Substanz rascher und stärker bilden.“ Da man bei Antikörpern allgemein an Antitoxine dachte, wurde in der betreffenden Diskussion die Theorie Pirquets bestritten, indem angeführt wurde, daß die Antitoxinproduktion bei der Diphtherie keine Krankheitserscheinungen mache. Demgegenüber betonte Pirquet nicht etwa die Differenz dieser Antikörper gegenüber den Antitoxinen und die Lysinnatur der von ihm angeführten Antistoffe, sondern wurde dualistisch und erklärte, daß andere Antikörper die Krankheitserscheinungen machen und andere die Krankheit beenden“.

Weiter sagt Pirquet 1905 (Serumkrankheit S. 129). „Für das Serum konnten wir den Nachweis liefern, daß dasselbe an sich nicht toxisch wirkt, sondern daß der toxische Körper erst durch die Wechselwirkung zwischen Organismus und Antigen entsteht.“

„Die Auffassung, daß die Antikörper, welche vor der Erkrankung schützen sollen, auch die Krankheit bedingen, klingt im ersten Augenblick absurd. Dies hat darin seinen Grund, weil wir gewohnt sind, in der Erkrankung nur die Schädigung des Organismus und im Antikörper lediglich antitoxische Substanzen zu sehen.“

Aber auch jetzt kommt Pirquet von dem Antitoxincharakter der Antikörper nicht völlig los. So hielt er die bei der Reïnjektion von Serum auftretende beschleunigte Reaktion für eine Immunitätserscheinung im eigentlichen Sinne („weil die Erscheinungen schneller vorübergehen und der Organismus in toto trotz seiner Empfindlichkeit weniger geschädigt wird, als durch die erste Injektion“, Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 17). Also noch 1905 ist eine vollkommene Verkennung des Wesens der Überempfindlichkeit seitens Pirquets zu konstatieren, der gegenüber ich in einer Polemik auf die lytische Natur dieser „Antikörper“ hinwies (Zentr. f. Bakt. 1906, Bd. 40, H. 3).

Es geht so aus den Ausführungen der Autoren (Pirquet und Schick) deutlich hervor, daß sie bei dem Entstehen der Serumkrankheit eine gewisse Art von Immunität als vorhanden annehmen. Bei der Injektion von Organeiweiß, mit welchem ich

meine Versuche anstellte, liegen die Dinge aber so, daß bei der Wiederholung der Injektion nicht nur die beschleunigte, sondern auch die verstärkte Reaktion eintritt, derart, daß man hier gar nicht in die Lage kommt, überhaupt die Frage der Entstehung einer wirklichen „Immunität" zu diskutieren. Denn der schon bei der zweiten oder dritten Injektion auftretende Tod schneidet eine theoretische Diskussion ab, ob sich hier eine Immunität ausgebildet hat oder nicht. An sich wäre ja bei der Serumkrankheit die Frage durchaus diskutierbar — da die verstärkte und beschleunigte Reaktion hier eine Immunitätserscheinung sein könnte — aber es besteht eben kein prinzipieller Unterschied in der Wirkung von Serum und Organeiweiß, obwohl das eine meist nur zu beschleunigter und verstärkter Reaktion, das andere zum Exitus führt.

Es erscheint mir darum — und zwar nicht nur aus systematischen Gründen — notwendig, die Untersuchungen nicht auf die Injektion von Serumeiweiß zu beschränken, da die auf diese Weise gewonnene Auffassung notgedrungen einseitig werden muß. Durch gleichzeitige Einbeziehung der Befunde bei Injektion von Organ- und Bakterieneiweiß wird die Auffassung eine großzügigere, da sie sich auf diese Weise von Einseitigkeiten fernhält. Die Erfahrungen mit der Serumkrankheit bilden dann nur einen Teil der experimentellen Erfahrungen und zwar den Teil, der mit dem am schwächsten wirkenden Gift gemacht worden ist.

Das Organeiweiß ist im Gegensatz zum Serumeiweiß auch morphologisch organisiert. Anders als Serumeiweiß, das sich jedem mikroskopischen Nachweis nach der Injektion entzieht, können wir daher nach der Injektion von Organeiweiß den Verbleib desselben längere Zeit mikroskopisch verfolgen; wir machen dann bei Bakterien- und Organeiweiß die interessante und hochbedeutsame Beobachtung, daß bei Wiederholung der Injektion die Lyse der Zellen und Bakterien sich immer schneller vollzieht und daß diese beschleunigte Lyse in einem ganz direkten und deutlich verfolgbaren Konnex zu der „verstärkten und beschleunigten" Reaktion steht. Dieser Zusammenhang läßt sich ganz **direkt** verfolgen, während es Pirquet und Schick und anderen Autoren absolut nicht gelungen war, zwischen der von ihnen angezogenen Präzipitinbildung und der Serumkrankheit irgend einen direkten Konnex festzustellen.

Und tatsächlich wirken diese Stoffe andererseits auch als ein sehr wichtiges und wertvolles Schutzmittel, aber nur dann, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Wolff-Eisner (1907, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 38, S. A. S. 18) faßt seine Auffassungen folgendermaßen zusammen (vgl. auch Anmerkung auf S. 71 dieses Werkes).

„Es werden also beim immunen Tier die Bakterien so schnell vernichtet, daß die Nähe der tödlichen Dosis meist nicht erreicht wird."

Bedeutung der beschleunigten Bakteriolyse für die Bekämpfung von Infektionen.

„Die Beschleunigung (der Bakteriolyse) ist so wesentlich, daß ihr gegenüber auch die Überempfindlichkeit gegenüber den Endotoxinen nicht wesentlich in Betracht kommt. — Die Überempfindlichkeit ist eigentlich die paradoxeste Erscheinung in der Immunitätslehre; statt der erwarteten Immunität tritt nach Injektion von Eiweißsubstanzen Hypersensibilität auf, und doch ist der Überempfindlichkeit nicht absolut die Teleologie abzusprechen. Denn von relativ seltenen Fällen abgesehen, gelangen nur im Wege des Experiments größere Mengen körperfremder Eiweißsubstanzen in den Kreislauf; am häufigsten stellten Bakterien körperfremdes Eiweiß vor, und die Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber der betreffenden Eiweißsubstanz scheint gerade zu bewirken, daß die bakteriolytischen Kräfte des Körpers sehr schnell gegen die eingedrungenen Bakterien konzentriert werden. Diese Hypothese macht es verständlich, wie es kommt, daß die höheren Organismen sich im Kampfe ums Dasein haben behaupten können — trotz der scheinbar so schädlichen Überempfindlichkeit."

Weiter führt er in seinem Werke, Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität, 1909, S. 311, aus: „Die günstigen Effekte der Tuberkulinüberempfindlichkeit sind bei der Tuberkulose die gleichen wie bei anderen bakteriellen Erkrankungen und bestehen in der Verhinderung der Entwicklung sekundärer tuberkulöser Krankheitsherde. Die in der Überempfindlichkeit für den Kranken liegenden Gefahren können allerdings bei der Tuberkulose nicht übersehen werden. Das Wort Teleologie ist in der Pathologie eben stets cum grano salis zu verstehen."

Pirquet 1905 (Serumkrankheit, S. 134) sagt hierüber: „Bei den infektiösen Erkrankungen sehen wir deutlich den Vorteil, gewissermaßen die teleologische Bedeutung der be-

schleunigten Reaktionsfähigkeit. Je früher die Reaktion des Organismus einsetzt, desto weniger Zeit hat der fremde Eindringling gehabt, sich zu vermehren."

Soweit stimmen die Anschauungen Pirquets mit den meinigen überein. Nur hielt es Pirquet für möglich, daß durch das Zusammentreten von Antigen und Antikörper allein eine Giftwirkung zu Stande komme, während ich ein Freiwerden der Gifte durch Lyse (durch Hinzutreten von Komplement) für unerläßlich erachte. Dies ist, wie aus den Zitaten hervorgeht, der einzige Unterschied, der zwischen unseren unabhängigen und ungefähr gleichzeitigen Beobachtungen besteht. Wie schon erwähnt, ist Pirquet durch seine Beobachtungen bei der Revaccination genötigt worden, die Bedeutung der Lyse anzuerkennen.[1])

Pirquet nimmt aber auch dann noch eine recht komplizierte Struktur von Antikörpern an; neben den hüllenlösenden Antikörpern (Lysinen) noch Antitoxine gegenüber den Inhaltsstoffen: aus dem wechselnden Verhältnis dieser Lysine zu den Antitoxinen sollen die vielfach wechselnden Erscheinungsformen zu erklären sein. Hierzu genügen nun aber vollkommen die Lysine, und es ist doch sicher einfacher, wenn eine Gruppe von nachweisbaren Reaktionsstoffen die Reaktionen zu erklären vermag, als wenn man neue, vollkommen hypothetische, also unbewiesene Stoffe in die Rechnung einführen muß.

Die Exantheme, speziell die Pockenexantheme, erklärt Pirquet durch Agglutination, obwohl Kraus und Sternberg nachgewiesen haben, daß in den Körpersäften keine Aus-

---

[1]) Pirquet, Revaccination 1907, S. 188:

„Die ersten Antikörper, die auftreten, sind solche, welche gegen die Hüllensubstanzen der Bakterien gerichtet sind, erst später kommen Antikörper nach, welche, durch Einwirkungen der Zellgifte hervorgerufen, gegen diese gerichtet sind. S. 189: Diese Schlußfolgerungen sind neu. Sie gipfeln in der Auffassung, daß die entzündlichen Erscheinungen durch die Mitwirkung von Antikörpern zu Stande kommen.

Daß diese Anschauung der Bedeutung der Lyse für das Wesen der bei Infektionen auftretenden Erscheinungen **nicht von Pirquet stammt**, geht aus den angeführten Stellen hervor (vgl. S. 71). Und auch hier stellt sich Pirquet nur zögernd auf meinen Standpunkt, indem er für die Revaccinationserscheinungen eine dualistische Lehre aufstellt: er trennt 1. Lysine, die gegen die Hüllensubstanzen gerichtet sind, und 2. nachfolgende Antitoxine. Es liegt auch bei der Revaccination kein Grund vor, meine fast alle Infektionen umfassende lytische Auffassung aufzugeben.

Nach Anführung des Materials muß ich gegen die von Pirquet bewußt genährte Fiktion — bei objektiver Würdigung seiner Verdienste — Einspruch erheben, daß ihm allein die Klärung dieser Verhältnisse zu danken sei.

flockung zu Stande kommt, obwohl Pfeiffer und seine Schüler immer wieder darauf hinweisen, daß ein bakteriolytisches Serum mit gleichzeitigem hohen Agglutinationstiter im Tierversuch keine agglutinierende Wirkung auf Typhusbazillen ausübt, und obwohl Pirquet selbst bemerkt, daß beim Typhus trotz der als vorhanden nachgewiesenen Agglutinationskraft des Serums kein Allgemeinexanthem, sondern nur Roseolen am Stamm zu Stande kommen. Das durch die Lysine bedingte Freiwerden von körperfremden Eiweißstoffen genügt aber vollkommen, um in Analogie mit der Urticaria das Auftreten von Exanthemen zu erklären, die, wie Pirquet bei der Serumkrankheit gerade selbst nachgewiesen hat, mit den Präzipitinen in keinem Zusammenhang stehen.

Geschichte der Überempfindlichkeit.

Die Geschichte der Überempfindlichkeit kann nach dem tatsächlichen Abriß, der das Wesen der Überempfindlichkeit behandelte und die klinisch wichtigsten Formen einer kurzen Analyse unterzog, kurz abgehandelt werden; der erste, der Überempfindlichkeitsphänomene und zwar gegenüber Toxinen beschrieben hat, war Behring. Richet zeigte dann, daß in einem speziellen Falle, beim Quallengift, an Stelle der erwarteten Unempfindlichkeit eine Überempfindlichkeit eintrat. Diese kasuistische Mitteilung gibt in keiner Weise die Berechtigung, Richet zum Ausgangspunkt der wichtigen Lehre von der Überempfindlichkeit zu machen; ebensowenig die Tatsache, daß er der Überempfindlichkeit, den das Wesen der Sache garnicht treffenden und darum in diesem Aufsatze niemals gegebenen Namen „Anaphylaxie“ gegeben hat. Erst Pirquet gab in seinen Werken über die Serumkrankheit, die Revaccination und die Kutanreaktion ein abgerissenes klinisches Bild der Überempfindlichkeitserscheinungen und eine diskutierbare Theorie und gleichzeitig veröffentlichte Wolff-Eisner sein Grundgesetz der Immunität, daß die Injektion einer jeden körperfremden Eiweißsubstanz keine Unempfindlichkeit, sondern Überempfindlichkeit hervorruft, er lehrte im Experiment das zum Tode führende Bild der Überempfindlichkeit kennen und gab in seinen Arbeiten über das Heufieber, die Urticaria, über Tuberkuloseinfektion und über Tuberkulinreaktion die erste Kenntnis von spontan auftretenden Überempfindlichkeitskrankheiten.

Diese Darstellung des Entwicklungsganges der Lehre von der Überempfindlichkeit wird außer mir von Kraus und Dörr, Römer und Much gegeben. Die beiden letztgenannten Autoren wenden sich noch besonders gegen die unglückliche Benennung der Überempfindlichkeit als Anaphylaxie, welche die alleinige Berechtigung Richets darstellt, der Entdecker der Überempfindlichkeit zu sein. Es ist dies entweder Behring oder die Autoren, welche zuerst kasuistische Fälle mitgeteilt haben. Richet hat mit einem schon primär toxischen Eiweißstoff, einem partiellen Toxin, gearbeitet, während das Wesen der Überempfindlichkeit darin besteht, daß gerade die Wiederholung der Injektion schwere Giftwirkung ausübt; ferner hat er mit einem Stoff ohne jede praktische Bedeutung, seine Versuche angestellt. Über die Kasuistik erhebt sich seine Arbeit dadurch, daß er das Konstante der Entstehung einer Überempfindlichkeit feststellte; aber die Entdeckung der Überempfindlichkeit als eines die gesamte Biologie beherrschenden Gesetzes rührt erst von dem Augenblicke her, wo festgestellt wurde, daß die Injektion einer jeden körperfremden Eiweißsubstanz (Organe, Serum oder Bakterieneiweiß), keine Immunität im landläufigen Sinn, sondern gesetzmäßig (Grundgesetz der Immunität) eine Überempfindlichkeit hervorruft.

Man kann mit Dörr darüber zweifelhaft sein, ob die Behring'sche Überempfindlichkeit gegen Toxine in den Rahmen der Überempfindlichkeit gegen körperfremdes Eiweiß gehört. Eine definitive Entscheidung ist zur Zeit nicht zu geben. Wägt man aber alles gegeneinander ab, gewinnt aber doch die Anschauung an Wahrscheinlichkeit, daß es sich auch bei der Toxinüberempfindlichkeit um einen wesensverwandten Vorgang handelt. Es scheint so, als hätten sich die Toxine, die sonst das oben skizzierte Gesetz durchbrechen, auf ihren Eiweißcharakter besonnen. Die Nicolle'sche Theorie gibt dann nach meiner Ansicht die Möglichkeit eines Verständnisses:

Überwiegen der Koaguline = Entstehung der Antitoxine.

Überwiegen der lytischen Komponente = Überempfindlichkeit.

Diese Theorie erscheint als eine Arbeitshypothese, die für das Wechselspiel zwischen Antiendotoxinbildung und Überempfindlichkeit nach Injektion von Eiweißsubstanzen spez. bakterieller Natur die Möglichkeit eines Verständnisses anbahnt.

Spezieller Teil.

6. Vorlesung.

Die Präzipitine. — Herstellung des Präzipitins, Präzipitinversuch. — Klinische Bedeutung der Präzipitine. — Die Agglutinine.

Die Präzipitine.

Die Eigenschaft der Präzipitine, die Ausflockung, speziell nur mit der Serumart, mit der sie erzeugt sind, zu geben, hat seit langem praktische Bedeutung erlangt; ja man kann wohl sagen, daß die Verwendung der Präcipitine die erste serodiagnostische Methode überhaupt darstellt.

Die Methode basiert auf der Feststellung, daß jede Tierart ein arteigenes Serum besitzt, das von dem aller anderen Tierarten sich different verhält. Die Verwendung der Präzipitine kommt nicht für den ärztlichen Praktiker, sondern nur für forensische Zwecke in Betracht. Da die Methode aber im öffentlichen Leben eine Rolle spielt und von ihrem Ausfall oft das Urteil der Richter ganz entscheidend beeinflußt wird, muß jeder Arzt die Grundlagen dieser Methodik und ihr Wesen kennen. Des weiteren haben die Präzipitine eine täglich wachsende Bedeutung für die Erkenntnis der Säuglingsernährung, sowie für die Vorgänge bei der Darmverdauung überhaupt gewonnen.

Bevor wir die Präzipitinreaktion kannten, war die Feststellung von Blut überhaupt schwierig. Es erinnert sich wohl jeder aus seiner Studentenzeit noch der Herstellung der Teichmann'schen u. a. Blutkristalle. Selbst wenn ihre Darstellung gelang, war damit nichts weiter bewiesen, daß es sich um Blut handele, aber man konnte kein Urteil darüber abgeben, von welcher Tierart das Blut herstammte. Infolgedessen war der forensische Wert dieser Methoden ein minimaler.

Forensische Bedeutung der Präzipitine.

Hier schaffte die Präzipitinreaktion Wandel, welche die exakte Feststellung gestattet, von welcher Tierspezies das Blut

herrührte. Für forensische Zwecke ist es hierbei von großem Vorteil, daß die Präzipitinreaktion in keiner Weise beeinflußt wird, wenn der zu untersuchende Blutfleck schon seit längerer Zeit eingetrocknet ist. Ist es doch gelungen, mit Erfolg selbst an Mumien Präzipitinreaktionen anzustellen!

In praxi gestaltet sich der Vorgang folgendermaßen: man findet an irgend einem Kleidungsstück einen verdächtigen Fleck, der vielleicht von Blut herrühren könnte. Das Stück Zeug, das den Fleck enthält, wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgeweicht und der filtrierten Lösung Präzipitin in verschiedenen Verdünnungen hinzugesetzt. Entsteht nun mit Menschenpräzipitin eine Ausflockung[1]) (ein Präzipitat), so ist hieraus der Schluß zu ziehen, daß der betreffende Fleck Menschenblut enthielt.

Nomenklatur.

Nomenklatur. Man würde im vorliegenden Fall benennen:

1. die aus dem Blutfleck hergestellte Lösung als präzipitable Substanz;
2. das zur Ausflockung benutzte Serum als Präzipitin;
3. das durch Einwirkung des Präzipitins auf die präzipitable Substanz Ausgeflockte als Präzipitat.

Bei der schwerwiegenden Bedeutung, die einem positiven Präzipitinbefund zukommt, braucht nicht weiter hervorgehoben zu werden, daß ein Untersucher (gerichtlicher Sachverständiger) unter allen Kautelen untersuchen und zahlreiche Kontrollen ansetzen muß. So sei z. B. erwähnt, daß man eine durch Bakterienentwicklung in den Röhrchen bedingte Trübung nicht mit einer Präzipitation verwechseln darf. Es ist weiter in Betracht zu ziehen, daß auch bei dem Präzipitationsvorgang Gruppenreaktionen vorkommen. So würde z. B. ein durch Injektion von Menschenserum beim Kaninchen gewonnenes Präzipitin auch mit Affenblut eine Präzipitation geben. Man kann nun zwar diese sogenannten „Partialpräzipitine" entfernen, indem man das Präzipitin auf Affenserum einwirken läßt und nachdem die Ausflockung zu Stande gekommen ist, durch

---

[1]) Die Ausflockung wird erkennbar durch eine Trübung, die beim Zusammenbringen der beiden klaren Flüssigkeiten (Präzipitable Substanz und Präzipitin) entsteht. Der geringste Grad der Ausflockung besteht in milchiger Trübung, mittlere und stärkere Grade in der Ausscheidung von Flocken, die sich allmählich am Boden des Glases absedimentieren.

Man beobachtet den Ausflockungsvorgang am besten mit einer Lupe.

Filtrieren oder Zentrifugieren das Präzipitat (das aus Affenserum und dem Partialpräzipitin des Menschenblutpräzipitins für das Affenserum besteht) entfernt. Der Rest des Präzipitins wird mit Affen- und Menschenserum geprüft und gibt jetzt (wenn es durch Injektion von Menschenserum beim Tier gewonnen war und wenn alle Partialpräzipitine entfernt sind) nur mit Menschenserum, nicht mehr mit Affenserum Präzipitation.

In gleicher Weise hat Weichardt versucht, Rassen- und sogar individuelle Präzipitine herzustellen. Was die Methode hierbei an Verfeinerung gewinnt, verliert sie an Durchsichtigkeit und sind diese serologischen Finessen für die forensische Verwertung vorläufig nicht zu empfehlen.

Bei der Verwendung der Präzipitine ist auch stets darauf Rücksicht zu nehmen, daß das Präzipitat sich in einem Überschuß von Präzipitin oder präzipitabler Substanz löst. Man muß daher die präzipitable Substanz stets in Verdünnungen anwenden.

Herstellung des Präzipitins.

Die Herstellung eines präzipitierenden Serums ist einfach. Man injiziert einem Tier (z. B. Kaninchen) mehrmals subkutan 20, 10 und 5 ccm, peritoneal 10, 8, 5 ccm oder intravenös 5, 3 und 2 ccm, also in fallender Dosis ein bestimmtes Serum (z. B. Menschenserum). Nach etwa drei Injektionen wird der erreichte Titer geprüft.

Anstellung des Präzipitinversuches.

Derselbe wird verschieden angestellt, je nachdem man präzipitable Substanz nachweisen oder feststellen will, wieviel Präzipitin ein zu prüfendes Serum enthält.

Der praktisch wichtigere Fall ist der erstere. Man hat ein präzipitierendes Serum mit dem Titer 1000, d. h. 1 ccm des Serums präzipitiert noch in der Verdünnung 1 : 1000 etwa sechsfach verdünntes Menschenserum. Von dem Präzipitin wird nun[1]) zu verschiedenen Verdünnungen der auf präzipitable Substanz zu prüfenden Flüssigkeit je $^1/_4$ ccm hinzugefügt und nach $^1/_2$—2 stündigem Aufenthalt im Brutschrank (bei 37 °) eine etwa eingetretene Ausflockung festgestellt.

Bei der Titerstellung des Präzipitins nimmt man umgekehrt eine

---

[1]) Teils unverdünnt, teils in der Verdünnung 1 : 10.

präzipitable Substanz, deren Ursprung bekannt ist, z. B. Menschenserum, verdünnt es 5—10mal und fügt zu je 1 ccm $^1/_4$ ccm verschiedener Verdünnungen des auf Präzipitingehalt zu prüfenden Serums hinzu. Die Verdünnung, bei der noch Ausflockung erfolgt, gibt den Präzipitintiter des Serums an.

Nachweis präzipitabler Substanz (Versuchsprotokoll).

Auf Vorhandensein präzipitabler Substanz zu prüfende Flüssigkeit		+ Präzipitin (Titer 1000, davon 1 ccm in der Verd. 1 : 10)	Resultat nach 1 Stunde im Thermostaten bei 37°: Ausflockung
Verdünnung	1 : 1	1 ccm 1 : 10	+++ (starke Ausflockung)
	1 : 5		+++ ,, ,,
	1 : 10		++ ,, ,,
	1 : 20		+ (Ausflockung)
	1 : 50		— (fehlende Ausflockung)

Resultat: Die präzipitable Substanz wird bis zur Verdünnung 1 : 20 durch das betreffende Serum präzipitiert.

Titerstellung des Präzipitins.

Präzipitable Substanz (Menschenserum 1 : 6)	Auf Präzipitingehalt zu prüfendes Serum	Resultat nach 1 Stunde im Brutschrank bei 37° : Ausflockung:
1 ccm Menschenserum Verdünnung 1 : 6	$^1/_4$ ccm 1 : 1	+++ (starke Ausflockung)
	$^1/_4$ ccm 1 : 10	+++ ,, ,,
	$^1/_4$ ccm 1 : 100	+++ ,, ,,
	$^1/_4$ ccm 1 : 500	++ ,, ,,
	$^1/_4$ ccm 1 : 1000	+ (Ausflockung)
	$^1/_4$ ccm 1 : 1500	— (fehlende Ausflockung)

Resultat: Der Titer des präzipitierenden Serums liegt zwischen 1000 und 1500.

Die klinische Bedeutung der Präzipitine.

Neben der forensischen Bedeutung erlangen die Präzipitine täglich eine größere Bedeutung für das Verständnis der Physiologie und für die Pathologie der Verdauung, speziell für die Magen-Darmaffektionen der Säuglinge.

Wir wissen jetzt, daß die Einverleibung von artfremdem Eiweiß bei subkutaner, peritonealer oder intravenöser Zufuhr eine Bildung von Präzipitinen auslöst; andererseits ist leicht festzustellen, daß in unserem Serum auch dann, wenn wir rohe Milch, rohe Eier, rohes Fleisch per os zu uns nehmen, keine Präzipitine enthalten sind. Es steht so die Nahrungsaufnahme per os prinzipiell den oben angeführten Aufnahmen (subkutan usw.)

gegenüber (enterale und parenterale Aufnahme von Eiweiß).

Vorgänge bei der normalen Verdauung.

Auf das auf dem Darmwege (enteral) zugeführte Eiweiß wirken die Darmsäfte ein (Pepsin, Trypsin, Enterokinase). Sie bauen das artfremde Eiweiß so ab, daß es seiner spezifischen Arteigenheit entkleidet wird. Erst dann kommt es zur Resorption und das Restmolekül des Eiweißes bildet nun den Grundstock, aus dem der Körper durch synthetische Prozesse, deren Einzelheiten sich bis jetzt jeder Kenntnis entziehen, das arteigene Körpereiweiß wieder aufbaut.

Diese Schlußfolgerungen ergeben sich aus folgenden Versuchen und Feststellungen:

1. durch Verdauung mit Pepsin und Trypsin wird die präzipitable Substanz so verändert (abgebaut), daß sie mit Präzipitin kein Präzipitat mehr gibt (L. Michaelis);
2. mit Pepsin oder Trypsin verdautes Eiweiß verliert die Eigenschaft, bei parenteraler Injektion bei einem Tiere Präzipitine zu erzeugen (L. Michaelis);
3. daß analoge Vorgänge im Tierkörper angenommen werden müssen, geht aus der Feststellung hervor, daß im Serum des normalen Menschen z. B. selbst nach dauerndem Genuß roher Eier weder Eiereiweiß (präzipitable Substanz) noch Präzipitine im Serum gegen Eiereiweiß sich vorfinden.

Dies gilt nur für die normalen Verhältnisse; unter pathologischen Verhältnissen, ganz besonders dann, wenn experimentell größere Mengen von Eiweißsubstanz enteral zugeführt werden, als das Tier unter normalen Umständen zu sich nehmen würde (z. B. Überfütterung von Ratten mit Blut usw.), geht unveränderte körperfremde Eiweißsubstanz in den Kreislauf über und bewirkt die Produktion entsprechender Reaktionsstoffe (Antikörper).

Regulierungen zur Verhinderung der Aufnahme von enteral zugeführtem körperfremden Eiweiß.

In der Norm ist aber durch sehr feine Regulierungsmechanismen dafür Sorge getragen, daß unverändertes körperfremdes Eiweiß nicht die Darmwand passiert und in die Körpersäfte übergeht. Wie fein diese Sicherungen arbeiten, möge folgendes Beispiel zeigen. Eine Resorption von nicht abgebauter körperfremder Eiweißsubstanz ist doch bei der bekannten

Struktur des Darmes nur möglich, wenn sich das körperfremde Eiweiß in resorbierbarer, d. i. flüssiger Form befindet. Nun nehmen wir einen körperfremden Eiweißstoff in größerer Menge im flüssigen Aggregatzustand zu uns: z. B. die Kuhmilch. Durch das Lab des Magens wird Kuhmilch aber fast im Moment des Hineingelangens verkäst, d. h. in feste Form gebracht. Da die Darmtätigkeit sonst generell darin besteht, feste zugeführte Stoffe in flüssige resorbierbare Form umzuwandeln, war der Sinn dieses antagonistischen Vorganges bisher nicht verständlich: er soll offenbar die Möglichkeit ausschalten, daß flüssige körperfremde Kuhmilch zur Resorption gelangt. Unter der Wirkung der Darmfermente wird die gekäste Milch wieder verflüssigt: eine Resorptionsmöglichkeit ist so erst gegeben, wenn die artfremde Milch ihrer Arteigenheit entkleidet ist (oder wenn die Labproduktion insuffizient ist).

Differenzen zwischen Kuh- und Muttermilch.

Diese Feststellungen haben eine fundamentale Bedeutung für die Frage der künstlichen Säuglingsernährung. Man glaubte bis vor kurzem, daß die Differenzen zwischen Kuh- und Muttermilch nur in Differenzen im Eiweiß-, Fett- und Zuckergehalt beständen und versuchte, durch Ausgleichen dieser Unterschiede die Kuhmilch der Muttermilch gleich zu machen. Der Hauptunterschied, der sich durch Wasser- und Milchzuckerzusatz nicht ausgleichen läßt, besteht in der Artverschiedenheit des Eiweißes der Kuh- und Muttermilch.

Es sterben nun bekanntlich mehr Säuglinge, die mit Kuhmilch aufgezogen werden, als Brustkinder.

Wenn man durch sachgemäße Behandlung der Milch bakterielle Schädlichkeiten, die bei der Muttermilch von selbst nicht vorhanden sind, ausschaltet, so bleibt bei Flaschenkindern immer noch eine Übersterblichkeit, speziell an Magen-Darmkrankheiten.

Die oben beschriebenen Maßnahmen des Körpers gegen die Resorption körperfremder Eiweißsubstanz sichern auch schon den Säugling gegen das Eindringen nicht abgebauten Eiweißes. Nur ganz ausnahmsweise ist es gelungen (Moro), im Blute von an Atrophie leidenden Säuglingen präzipitable Substanz (resp. Präzipitin) nachzuweisen. Wie ist denn unter diesen Umständen die Übersterblichkeit der Flaschen- über die Brustkinder zu erklären?

Das Brustkind kann die arteigene Milchnahrung unverändert

zur Resorption bringen; die Darmdrüsen brauchen nicht in Funktion zu treten; ganz anders beim Flaschenkind. Dies vorzeitige in Aktion treten der kindlichen Darmdrüsen, die frühzeitige Sekretion der Darmfermente bedingt eine sehr beträchtliche Mehrleistung (Wassermann) für das Flaschenkind gegenüber dem Brustkind. Da diese Mehrleistung eine vergrößerte Nahrungsaufnahme bedingt, so muß mehr von dem körperfremden Eiweiß zugeführt werden und es besteht so in gewissem Sinne ein Circulus vitiosus.[1])

Schädigungen der Säuglinge durch Kuhmilch.

Gegen diese frühe funktionelle Inanspruchnahme der Darmdrüsen verhalten sich die einzelnen Säuglinge sehr verschieden; einem Teil macht dies gar nichts aus, sie entwickeln sich in durchaus normaler Weise. Bei anderen Flaschenkindern ist eine gewisse Labilität im Ablauf der Verdauungsvorgänge die Folge, der überanstrengte Darmtraktus ist ein locus minoris resistentiae und es entwickeln sich von Zeit zu Zeit Darmkatarrhe, die ein zeitweises Aussetzen der Milch erfordern. Wieder bei andern entwickelt sich eine Atrophie, die fortschreitend zum Tode führt, wenn nicht durch Darreichung von Mutter- oder Ammenmilch eine Änderung des Ernährungsregimes herbeigeführt werden kann.

Praktische Erfahrung und Theorie kommen zum gleichen Schluß, daß, wo irgend möglich die Ernährung des Säuglings mit arteigener Mutter- oder Ammenmilch durchgeführt werden muß. Man hat dies schon früher gewußt, aber den Forschungen der Immunitätslehre ist es vorbehalten geblieben, das Wesen der Ernährung mit Muttermilch aufzuklären; ihr Verdienst ist es, wenn unmöglich in Zukunft noch einmal eine Modeströmung Platz greifen kann, welche es als fortschrittlich und wissenschaftlich ansieht, seine Kinder mit dem Soxleth aufzuziehen.

Beim Säugling bildet die Differenz zwischen arteigenem und artfremdem Eiweiß die Grundfrage der gesamten Säug-

---

[1]) Die Anschauungen von Escherich und Pfaundler, daß in der arteigenen Milch neben den Nährstoffen auch zu ihrer Assimilierung notwendige Komplemente dem Säugling zugeführt werden, beruht auf der ursprünglichen Ehrlich'schen Anschauung von der Analogie der immunisatorischen und ernährungsphysiologischen Vorgänge. Daß dies nicht zutrifft, haben wir schon oben erwähnt und wir betrachten mit Nöggerath (D. med. W. 1909, Nr. 43) diese Anschauung als unrichtig, umso mehr, als der Nachweis des Übergangs von Antitoxinen usw. nichts für den Übergang der Komplemente durch die Darmwand beweist.

lingspathologie. Beim Erwachsenen sind die Verdauungsorgane besser gerüstet, ihre abbauende Funktion auszuüben; wir werden aber voraussichtlich noch eine größere Anzahl von Darmaffektionen kennen lernen, die auf die Zufuhr von schwer abbaubarem artfremdem Eiweiß zu beziehen sind. Äußert sich doch der gleiche Vorgang schon beim Säugling: meist nicht im Übergang von artfremdem Eiweiß in die Zirkulation, sondern in einer Alteration der Verdauungsorgane.

Auf Grund klinischer Erfahrungen wissen wir, daß Krebs- und Hummereiweiß zu dem schwer assimilierbaren gehört, dessen Abbau — anders ausgedrückt — an die Tätigkeit der Darmdrüsen besonders hohe Anforderungen stellt. Eine bloße Unverdaulichkeit würde nicht so häufig nach dem Genuß Magen-Darmindispositionen zur Folge haben, da Zellulose und ähnlicher unverdaulicher Ballast den Magen-Darmkanal im allgemeinen nicht alteriert.

Verfasser hat zuerst darauf hingewiesen, daß eine Reihe von sogenannten Idiosynkrasien, wie das Auftreten von Urticaria speziell nach Krebs-, Hummer- oder Erdbeergenuß mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Resorption von geringen Mengen körperfremder, infolge Insuffizienz der Verdauungsfermente nicht abgebauter körperfremder Eiweißsubstanzen zu beziehen sei (vgl. Abschnitt Überempfindlichkeit: Urticaria S. 65).

Daß übrigens auch beim Erwachsenen die Ernährung mit körperfremder Eiweißsubstanz eine funktionelle Mehrleistung gegenüber der Ernährung mit körpereigenem Eiweiß bedeutet, beweisen Versuche französischer Autoren, die zeigen, daß zur Erhaltung des Körpergewichts und zur Herbeiführung von Gewichtszunahme bei Tieren größere Mengen körperfremder Eiweißsubstanz erforderlich sind, als bei Ernährung mit körpereigenem Eiweiß (z. B. mit Fleisch der eigenen Art).

Die Agglutinine.

Den Agglutininen kommt eine zweifache Bedeutung zu:

1. eine diagnostische zur Erkennung von Infektionskrankheiten dadurch, daß man Agglutinine im Serum eines Kranken nachweist. Voraussetzung hierzu ist, daß man über eine zuverlässige Testkultur der bebetreffenden Bakterien verfügt;
2. eine Bedeutung zur Identifizierung unbekannter oder nicht genau präzisierbarer Bakterien. Voraussetzung hierzu ist, daß man ein agglutininhaltiges Serum besitzt.

Agglutinine entstehen (neben den noch zu besprechenden Bakteriolysinen), wenn man lebende oder tote Bakterien einem Tiere einverleibt und dieses Zeit genug behält, die Agglutinine zu bilden, bevor es der Giftwirkung unterliegt. Die Bildung von Agglutininen ist spezifisch: nach Einverleibung von Typhusbazillen bilden sich z. B. nur Agglutinine gegen Typhus; darum kann man aus dem Vorhandensein von Agglutininen den Schluß ziehen, daß die Infektionserreger in dem Tierkörper vorhanden sind (oder vorhanden waren), welche die Bildung dieser Agglutinine im Serum des betreffenden Tieres veranlaßt haben.

Der Agglutinationsprobe, deren klinische Verwendung eine der ersten Entdeckungen der jungen Immunitätsforschung darstellte, kommt eine ganz fundamentale klinische Bedeutung zu. Die unter Verwendung der Agglutinationsprobe bewirkte Typhusdiagnose wird meist — wenn auch zu Unrecht — mit dem Namen des Widal'schen Phänomens bezeichnet; richtiger ist die Bezeichnung als Gruber-Widal'sche Reaktion, nur muß man dabei wissen, daß die Arbeiten Richard Pfeiffers, Kolles usw. es erst ermöglicht haben, daß Gruber und Widal die Agglutinationsprobe klinisch beim Typhus in Anwendung bringen konnten.

Die Agglutinationsprobe in der Klinik, Widal'sche Probe.

Die Anwendung der Agglutinationsprobe in der Klinik bedeutet eine ganz neue Ära der klinischen Diagnostik. Durch sie und durch andere neue Methoden haben wir erst

erfahren, daß der Typhus eine viel verbreitetere Krankheit darstellt, als man vorher annahm. Während der Typhus früher an einem klinischen Symptomenkomplex, den man für charakteristisch hielt, allein erkannt werden konnte, haben wir jetzt erfahren, daß es durchaus nicht selten atypische Typhusfälle gibt, die nach ihrem Fieberverlauf und sonstigem Verhalten sich von Sepsisfällen in keiner Weise unterscheiden, deren Diagnostik durch die Hilfsmittel der klinischen Beobachtung allein nicht möglich ist.

Die Typhusdiagnose auf Grund einer positiven Widalschen Reaktion wird in folgender Weise ausgeführt: Man prüft das Serum auf seinen Agglutiningehalt gegenüber Typhusbazillen; hierzu entnimmt man dem Patienten nur etwas Blut, läßt das Serum sich absetzen und prüft verschiedene Verdünnungen des Serums mit Typhusbazillen, indem man in 1 ccm der Serumverdünnung die gleiche Menge von Typhusbazillen, z. B. eine Platinöse einer 20stündigen Agarkultur einbringt, oder zu je 1 ccm einer 20stündigen Bouillonkultur die Serumverdünnungen hinzufügt. Die beimpften Röhrchen werden in den Brütschrank bei 37° gebracht. Den Agglutiningehalt des Serums (den Titer) bestimmt man, indem man feststellt, bis zu welchen Verdünnungen in $^1/_2$—1 Stunde eine Agglutination eintritt.

Die Versuchsanordnung bei diesem Agglutinationsversuch ist folgende:

Prüfung des Serums auf seinen Agglutiningehalt: Widal'sche Probe.

Je 1 ccm verschiedener Verdünnungen des zu prüfenden Patientenserums	wird zugefügt und gut aufgeschwemmt, so daß eine feine Emulsion entsteht	Ergebnis: sofort	nach $^1/_2$ Stunde (im Thermostaten bei 37°)	nach 1 Stunde (im Thermostaten bei 37°)
1 : 10	je eine Öse gefüllt mit 20stündiger Agarkultur sicherer Typhusbazillen	++	+++	+++
1 : 20		+	++	+++
1 : 50		—	++	++
1 : 100		—	+	+
1 : 200		—	—	—
Kontrolle 1 ccm phys. Kochsalzlösung.		—	—	—

Zeichenerklärung: +++ = starke Agglutination.
++ = deutliche Agglutination.
+ = schwache Agglutination.
— = fehlende Agglutination.

Was ist eine Agglutination?

Das Wesen der Agglutination ist noch nicht vollkommen geklärt. Man nimmt an, daß unter der Einwirkung der Agglutinine die feinen Geißelanhänge der beweglichen Bakterien erst aufquellen, daß dann die Geißelapparate der einzelnen Bakterien mit einander verkleben (konglutinieren) und daß auf diese Weise eine Häufchenbildung zu Stande kommt. Mit dieser Auffassung der Agglutination stehen die Erscheinungen, die man bei einem Agglutinationsversuch zu beobachten Gelegenheit hat, in guter Übereinstimmung. Hat man die Bakterienmenge in der zu prüfenden Serumverdünnung gut verrieben, so erscheint das Röhrchen für Lupenbetrachtung vollkommen gleichmäßig getrübt.[1]) Tritt nun durch die Wirkung des im Serum enthaltenen Agglutinins Agglutination ein, so erkennt man makroskopisch resp. bei Lupenbetrachtung kleine Häufchen, welche der bis dahin gleichmäßigen Aufschwemmung ein chagriniertes, gekörntes Aussehen verleihen. Ist der Agglutiningehalt der zum Versuch benutzten Verdünnung ein Vielfaches der wirksamen Dosis, so tritt diese Agglutination schon bei Zimmertemperatur unter Umständen augenblicklich ein. Läßt man solche Röhrchen eine Weile im Brütschrank, so werden die Haufen immer größer; sie sinken durch eigene Schwere zu Boden und es tritt eine Klärung der Flüssigkeit ein. Beim Aufschütteln erhält man nicht von neuem eine Emulsion der Bazillen, sondern die Häufchenbildung ist auch noch nach dem Aufschütteln vorhanden. Diese makroskopische Methode der Bestimmung des Agglutiningehalts eines Serums ist gegenwärtig die allgemein übliche; doch wird sie erfahrungsgemäß von Zeit zu Zeit durch die mikroskopische abgelöst. Diese besteht darin, daß man bei schwacher Vergrößerung im Mikroskop 1 Tropfen der Serumverdünnung mit den eingeimpften Bakterien bei enger Blende betrachtet und feststellt, ob sich Häufchen gebildet haben. (Auf Häufchen, die erst bei Immersionsvergrößerung festzustellen sind, wird bei der mikroskopischen Bestimmung des Agglutiningehalts meist kein Wert gelegt.) Die erste Erscheinung, an der man die Veränderung beweglicher Typhusbakterien, auf welche Agglutinine eingewirkt haben, feststellen kann, ist der

[1]) Bei Anwendung der Immersion müssen die Bakterien möglichst einzeln liegen.

absolute Verlust der vorher vorhanden gewesenen Beweglichkeit (bedingt durch das hypothetische Aufquellen des Geißelapparates) bei der Agglutination.[1])

Wesen der Agglutinine.

Die Frage nach dem Wesen der Agglutinine berührt die schon erwähnte Feststellung, daß nach Einverleibung von Bakterien stets gemeinsam Agglutinine und auch Bakteriolysine gebildet werden. Den Bakteriolysinen kommt die komplizierte „Ambozeptor"-Struktur zu, d. h. sie entfalten nur eine Wirkung, wenn das Komplement sich an sie angelagert hat. Es lag nun nahe, anzunehmen, daß die mit den Bakteriolysinen vergesellschafteten Agglutinine identisch mit den Bakteriolysinen seien, daß bein Vorhandensein von Komplement die bakteriolytische, beim Fehlen von Komplement die agglutinierende Wirkung an den Bakterien in Erscheinung trete. Diese Deutung schien zu stützen, daß dem Eintreten der Bakteriolyse, ebenso wie dem der Hämolyse häufig eine Agglutination vorangeht. Doch haben sich später Tatsachen herausgestellt, die darauf hinweisen, daß Agglutinine und Bakteriolysine doch verschiedene Körper vorstellen.[2])

Für die klinisch-diagnostische Verwertung von Agglutinationsbefunden bestehen einige Schwierigkeiten, die dem Kliniker bekannt sein müssen, wenn sie nicht zu diagnostischen Irrtümern Veranlassung geben sollen:

Klinisch diagnostische Bedeutung positiver Agglutinationsbefunde.

Eine Infektion läßt nämlich im Serum Agglutinine für viele Jahre zurück, gewissermaßen als ein Zeichen der vorhanden gewesenen Infektion. Es weisen also Agglutinine im Serum an sich nicht unter allen Umständen auf eine zur Zeit vorhandene, sondern ebensogut auf eine früher überstandene Infektionskrankheit hin. Auch eine sorgfältig aufgenommene Anamnese führt hier nicht immer zum Ziel, weil es Infektionskrankheiten gibt, deren Natur während ihres Bestehens nicht erkannt wurde; vor allem aber darum, weil Infektionskrankheiten so leicht verlaufen können, daß die betreffenden Individuen von dem Vorhandensein und Überstehen

---

[1]) Die Lebensfähigkeit und Infektionsfähigkeit der Typhusbazillen und anderer Bakterien wird durch die Agglutination nicht beeinträchtigt.

[2]) Hierher gehört die Tatsache, daß Agglutinine und Bakteriolysine eine verschiedene Haltbarkeit besitzen, daß ferner eine Bakteriolyse ohne vorherige Agglutination eintreten kann, und daß es schließlich sehr von der Technik der Bakterieneinverleibung abhängt, ob vorwiegend Agglutinine oder Bakteriolysine gebildet werden.

der betreffenden Infektionskrankheit nichts zu wissen brauchen, selbst wenn es sich nicht um Personen handelt, welche ihren Körper infolge mangelnder Intelligenz nicht richtig zu beobachten vermögen.

Umgekehrt kann aus dem Fehlen von Agglutininen ein diagnostischer Irrtum resultieren, wenn man nicht bedenkt, daß die Bildung der Agglutinine und somit ihr Erscheinen im Serum eine gewisse Zeit erfordert. Ein negativer Befund von Agglutininen im Anfang der Krankheit beweist daher nichts, und muß eine negative Agglutinationsprobe nach kurzer Zeit wiederholt werden.

Positive Typhusagglutination bei Krankheiten der Gallenwege.

Eine theoretische Schwierigkeit für die diagnostische Verwertung von Agglutinationsbefunden liegt darin, daß bei einer Reihe anderer Krankheiten speziell bei Affektionen der Gallenwege das Auftreten von Agglutininen (gegenüber Typhusbazillen) beobachtet worden ist. Es läßt sich dieses sonderbare Phänomen kaum anders deuten, als durch die sogenannte Mitagglutination. Man versteht darunter die Tatsache, daß von einem Agglutinin mehr oder weniger andere (verwandte) Bakterien mitagglutiniert werden. Es handelt sich um eine sogenannte Gruppenreaktion und man bezeichnet das Phänomen daher als Gruppenagglutination oder Mitagglutination.

Die Frage der Spezifizität der Agglutination wird durch die „Gruppenagglutination" im allgemeinen nicht tangiert. Man erklärt die Gruppenagglutination in der Weise, daß man bei den verwandten Bakterien einen wenigstens partiell gemeinsamen Rezeptorenapparat annimmt.

Mitagglutination. Castellanischer Versuch.

Sind die Grenzen des Agglutinationsvermögens zwei verschiedenen Bakterien gegenüber weit auseinanderliegend, ist z. B. der Titer für die Agglutination von Typhusbazillen 1 : 1000, für Colibazillen 1 : 100, so nimmt man von vornherein nur eine Mitagglutination an. Liegt der Titer für beide Bakterienarten nahe beieinander, versucht man eine Entscheidung durch den Castellani'schen Versuch zu bekommen. Man sättigt zwei Proben des betreffenden Serums mit den in Frage kommenden Bakterien, läßt sie zwölf Stunden stehen und zentrifugiert die eingesäten Bakterien ab. Die Bakterien sind bei der ersten Agglutinationsprobe nur mitagglutiniert, für

welche das Serum nach dieser Behandlung das Agglutinationsvermögen eingebüßt hat.

Auf diese Weise gelingt es z. B., konstant Gonokokken und Meningokokken zu trennen, die sich sonst biologisch sehr nahe stehen und z. B. durch dasselbe Serum in gleicher Verdünnung agglutiniert werden. Der angenommene gemeinsame Rezeptorenapparat erklärt nicht nur die sogenannte Mitagglutination, sondern auch die Tatsache, daß bei anderen Krankheiten, speziell der Gallenwege umgekehrt Mitagglutinine produziert werden, indem man annimmt, daß die dem Typhusbacillus verwandten Bakterien, speziell das Bacterium coli, bei den genannten Affektionen im Serum des Patienten Agglutinine erzeugt, welche die Typhusbazillen mitagglutinieren.

Zwischen dem Agglutiningehalt des Serums und der Schwere der Erkrankung, vor allem zwischen der Höhe des Agglutiningehaltes und der Prognose des Falles besteht keinerlei Zusammenhang. Gegenüber anderen Darstellungen muß daran festgehalten werden, daß Fälle mit hohem Agglutiningehalt zum Tode führen können und umgekehrt Fälle mit niedrigem Agglutiningehalt zur Heilung gelangen können.

Die Ficker-sche Probe als Ersatz der Widal'schen Probe.

Trotz der großen klinischen Bedeutung der sogenannten Widal'schen Probe konnte sich die Methode in die allgemeine Praxis nicht recht einführen; ihre Anwendung war im wesentlichen auf die Hospitäler beschränkt, weil die Anstellung der Widal'schen Probe lebende Typhusbakterien erfordert; wegen der Gefährlichkeit und Unbequemlichkeit einer lebenden Kultur konnte man die Reaktion nur in speziellen Laboratorien ausführen. Eine ungeahnte Verbreitung hat neuerdings die Widal'sche Probe in der Modifikation von Bordet und Ficker gefunden. Es werden hier an Stelle lebender Typhusbazillen in spezieller Weise präparierte abgetötete Typhusbazillenaufschwemmungen benutzt. Die Reaktion wird in der Weise angestellt, daß man beobachtet, ob in der leicht getrübten Flüssigkeit innerhalb 20 Stunden eine Klärung unter Absetzen eines Bodensatzes eintritt. Es handelt sich hier weniger um einen typischen Agglutinationsvorgang, sondern eher um eine Präzipitation eines Bakterienextraktes. Bei dem Vorzug der Bequemlichkeit und der Ungefährlichkeit vor der Widal'schen Probe gibt die Methode gute orientierende Resultate. An Exaktheit und Zuverlässigkeit ist dagegen die ursprüngliche

Widal'sche Probe der Bordet-Ficker'schen Probe unbedingt überlegen.

Prüfung der Identität von Kulturen mittels der Agglutination.

Die bisher beschriebene diagnostische Verwertung der Agglutinine bestand darin, daß wir sie auf bekannte Bakterienkulturen einwirken ließen und aus dem Eintritt einer Agglutination den Schluß zogen, daß in dem Serum des betreffenden Patienten sich Reaktionsstoffe befinden, die dadurch in das Serum hineingelangt sind, daß sich der Organismus unter der Wirkung der betreffenden Bakterien befindet. Wir gewinnen aber oft von Kranken (speziell gerade von Typhus- und Dysenteriekranken aus den Faeces) eine Reihe von Kulturen, welche die morphologischen Kriterien der Typhus-, Paratyphus-, Dysenterie- und sonstiger Bakterien geben. Die endgültige Differenzierung solcher Kulturen ist nun erfahrungsgemäß nur mit Hilfe der spezifischen Agglutination (resp. Bakteriolyse, siehe diese) möglich, weil einwandsfrei festgestellt werden kann, daß Bakterien alle sonstigen Kriterien, z. B. von Typhusbazillen, geben können und doch keine echten Typhusbazillen sind.

Um mittels Agglutination eine Kultur zu identifizieren, müssen wir umgekehrt agglutinierende Sera in unserem Besitz haben. Die Herstellung eines agglutinierenden Typhusserums z. B. erfolgt in der Weise, daß man von einer sicheren Typhuskultur sich ein „Vaccin“ herstellt, indem man ein oder mehrere Ösen von Typhusbazillen in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt und durch Erhitzen der Emulsion (1 Stunde auf 60°) abtötet. Hiervon spritzt man 1—2 ccm Kaninchen oder Ziegen solange intravenös ein, bis die Agglutinationsprüfung einen guten Titer ergibt.

Anstellung der Agglutinationsprobe.

Die Anstellung des Agglutinationsversuchs zur Differenzierung von Bakterienkulturen wird in folgender Weise vorgenommen:

In je 1 ccm der Verdünnung des agglutinierenden Serums von bekanntem Agglutinationstiter z. B. 1:1000	wird zugefügt und gut aufgeschwemmt, so daß eine feine Emulsion entsteht	Ergebnis: sofort	nach 1/2 Stunde (im Thermostaten bei 37°)	nach 1 Stunde (im Thermostaten bei 37°)
	je eine Öse der zu prüfenden Bakterienart.	je nachdem: positiv oder negativ.		

Man hat nun versucht, die Agglutinationsprobe auf nicht bewegliche Bakterien auszudehnen. Von einer Geißelverklebung im Sinne einer eigentlichen Agglutination kann hier natürlich keine Rede sein. Da wir aber bei der Besprechung des Ficker'schen Reagens gesehen haben, daß durch Kombination eines Agglutinations- und eines Präzipitationsvorganges auch abgetötete Typhusbazillen zusammengeballt werden können, steht der Übertragung der gleichen Methodik auf nicht bewegliche Bakterien kein technisches Hindernis entgegen.

Ausdehnung der Agglutinationsmethode auf nicht bewegliche Bakterien z. B. Tuberkelbazillen.

So hat man tatsächlich mit der Mehrzahl der Bakterien derartige Agglutinationen angestellt, ohne daß irgendwo — von typhusartigen Erkrankungen wie Dysenterie abgesehen — die Methode eine gleiche diagnostische Bedeutung erlangt hätte, wie beim Typhus.

Ein spezielles Interesse kommt der Anstellung der Agglutinationsprobe bei der Tuberkulose zu. Die Eigenschaft des Tuberkelbacillus, in Fäden verfilzt zu wachsen, machte es außerordentlich schwer, eine Bakterienaufschwemmung zu gewinnen, welche zur Anstellung des Agglutinationsversuches die geeigneten Vorbedingungen darbot.

Diese Schwierigkeiten haben Courmont und Arloing durch ihre sogenannte homogene Tuberkelbazillenkultur überwunden. Neuerdings verwendet man zu Agglutinationsversuchen bei Tuberkulose gewöhnlich ein gut homogenisierbares, aus abgetöteten und in Kugelmühlen zerriebenen Tuberkelbazillen von den Höchster Farbwerken hergestelltes Präparat (zerriebene Tuberkelbazillen Höchst).

Agglutinationsversuche bei Tuberkulose haben zur Zeit nur rein wissenschaftlichen, aber keinen diagnostischen Wert. Agglutinine scheinen sich bei jeder tuberkulösen Infektion zu bilden und danach sehr lange im Serum zu erhalten, und es besteht zur Zeit keine Möglichkeit, mit ihrer Hilfe eine ausgeheilte von einer aktiven, eine Behandlung erfordernden Tuberkulose zu unterscheiden. Ganz neuerdings werden wieder häufiger Agglutinationsuntersuchungen bei Tuberkulose angestellt in der Hoffnung, die Wirkung der Tuberkulintherapie an einem steigenden Agglutinintiter kontrollieren und regulieren zu können. Doch besteht auch hier kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen Höhe des Agglutinationstiters und dem Krankheitsverlauf.

7. Vorlesung.

Die Bakteriolysine. — Die Opsonine. — Die Hämolysine.

Die Bakteriolysine.

Wie schon im allgemeinen Teil ausgeführt, unterscheiden wir zwei Formen der Immunität, die antitoxische und die antibakterielle.

Antitoxische Immunität.

Die antitoxische wendet sich gegen die von den Bakterien produzierten Giftstoffe, welche durch „Antitoxine“ neutralisiert werden. Die Bakterien werden dadurch ihrer „Aggressivität“ — im eigentlichsten Sinne des Wortes — beraubt. Eine weitere Toxinproduktion würde den Bakterien keinen Vorteil bringen, da das vorhandene Antitoxin das neu gebildete Toxin wieder neutralisieren und nur eine Steigerung der antitoxischen Kraft herbeiführen würde. Aus dem Ausbleiben der Steigerung der antitoxischen Kraft kann man den Schluß ziehen, daß etwa noch vorhandene Bakterien für den betreffenden Organismus nur noch Saprophyten darstellen; es ist aber klinisch wichtig, zu wissen, daß diese Bakterien in einen anderen Organismus verbracht, unter Umständen wieder eine ungeschwächte Virulenz entfalten können. In vielen Fällen werden die Bakterien in kürzerer oder längerer Zeit durch die gleich näher zu detaillierenden antibakteriellen Kräfte des Körpers vernichtet. Aber seitdem man im Interesse der Seuchenbekämpfung den sogenannten Bazillenträgern ein größeres Interesse zuwendet, weiß man, daß es gar nicht so selten vorkommt, daß pathogene Bakterien bei den betreffenden Individuen als Saprophyten verweilen.

Antibakterielle (bakteriolytische) Immunität.

Die andere Form der Immunität ist gegen die Bakterien selbst gerichtet. Sie neutralisiert nicht die bakteriellen Gifte, sondern vernichtet die Bakterien selbst. Es ist ein müßiger

Streit, zu entscheiden, welche Form den Namen „Immunität" mit mehr Recht trägt. Die antibakterielle Immunität vernichtet die Bakterien und scheint das Übel ja an der Wurzel anzugreifen. Sie hat nur eine Eigenschaft, die unter Umständen verhängnisvoll werden kann: die Abtötung der Bakterien vollzieht sich in der Weise, daß die Bakterien bakteriolysiert werden, d. h. der Auflösung verfallen. Bei diesem Vorgang werden die körperfremden Eiweißstoffe, welche den Bazillenleib bilden, die sogenannten Endotoxine, resorbierbar gemacht: die Giftigkeit dieser Bakterienleiberstoffe ist unter Umständen eine recht bedeutende.

Sind im Moment der Bakteriolyse nur wenige Bakterien vorhanden, ist die geringe freiwerdende Giftmenge ohne praktische Bedeutung; sind es zahlreiche Bakterien geworden, ehe ihre komplette Bakteriolyse möglich war, so kann die Bakteriolyse u. U. den Tod herbeiführen, ja sie ist in letzter Instanz die Ursache des Todes bei vielen Infektionskrankheiten, so daß bei diesen der Satz zu Recht besteht: Ohne die Bakteriolyse kein Exitus.

Bedeutung der bakteriolytischen Immunität.

Diese Rolle der Bakteriolyse ist bis in die jüngste Zeit vielfach verkannt worden, weil dem Praktiker diese scheinbare Disharmonie Schwierigkeiten bereitet. Es ist aber gerade für den Praktiker unumgänglich notwendig, ein Verständnis dieser Vorgänge zu gewinnen, weil nur so es möglich ist, Indikationen und Kontraindikationen bakterizider Heilsera den Verhältnissen im Einzelfall anzupassen.

Das Verständnis der bakteriolytischen Vorgänge hat in den letzten zwei Jahren große Fortschritte gemacht; jetzt aber will man der Bakteriolyse das Recht streitig machen, als ein Immunitätsvorgang aufgefaßt zu werden. Sehr mit Unrecht: denn die antibakterielle (bakteriolytische) Immunität schützt uns in unzähligen Fällen vor Erkrankungen und meist so glänzend, daß wir nicht einmal durch ein Unwohlsein darauf aufmerksam gemacht werden, daß unser Körper von einer Gefahr bedroht war. Von Bakterien rings umgeben, haben die antibakteriellen Kräfte stets Invasionsversuche einzelner Bakterien abzuwehren. Werden diese Bakterien sofort beim Invasionsversuch vernichtet, so treten keinerlei Krankheitserscheinungen auf, sondern nur dann, wenn die Invasion eine massenhafte war oder — was häufiger der Fall ist — wenn die

eingedrungenen Bakterien Zeit gefunden haben, sich vor dem Einsetzen der Bakteriolyse zu vermehren.

Jede Naturkraft, die dem Menschen dient, kann sich auch gegen ihn richten: so kann auch die Bakteriolyse, deren Eingreifen so oft den Kampf mit den Bakterien zu Gunsten des höheren Organismus entschieden hat, Krankheit und Tod herbeiführen. Aber es ist eine Verkennung der fundamentalsten Tatsachen, wenn man versucht, der Bakteriolyse die Zugehörigkeit zu Immunitätsvorgängen abzustreiten.

Die Bedeutung der antibakteriellen Immunität ist eine viel größere, als die der antitoxischen, einfach darum, weil von der großen Zahl der pathogenen Bakterien nur relativ sehr wenige Toxinbildner sind, also nur wenigen gegenüber eine Antitoxinbildung überhaupt in Betracht kommen kann. Dagegen liegt der Mechanismus bei der antitoxischen Immunität sehr viel klarer, als bei der antibakteriellen, bei welcher die einzelnen Autoren überhaupt noch verschiedene Formen unterscheiden: eine bakteriolytische und eine phagozytäre (opsonische) Form.

Sind noch weitere Immunitätsformen (opsonische usw.) von der bakteriolytischen Form abzutrennen?

Ich selbst stehe auf dem Standpunkt, daß die verschiedenen Formen der antibakteriellen Immunität als verschiedene Erscheinungsformen der gleichen Grundursache anzusehen sind. Lange genug wurde es ja überhaupt bestritten, daß es eine extrazelluläre Bakteriolyse (d. h. eine Bakteriolyse außerhalb von Leukozyten) gäbe. Dies ist nun heute nicht mehr möglich. Wohl aber wissen wir, daß die Bakterien, welche sich mit bakteriolytischem Immunkörper beladen haben, gern von Leukozyten aufgenommen werden, also leicht phagozytabel sind (oder, wie der irreführende terminus technicus lautet, sensibilisiert sind). Wenn solche sensibilisierten Bakterien auf extrazelluläres Komplement stoßen, werden sie bakteriolysiert, geraten sie zunächst an einen Leukozyten, so werden sie phagozytiert. Sind Leukozyten in größerer Zahl vorhanden, wie beim sogenannten Resistenzversuch, so ist es ausgeschlossen, daß eine extrazelluläre Lyse stattfindet, ohne daß gleichzeitig die anwesenden Leukozyten sehr lebhaft phagozytieren.

So zeigen diese naheliegenden Beispiele, wie eng der Konnex der beiden Formen der antibakteriellen Immunität ist, wie es immer wieder die antibakteriellen Immunkörper sind, die einmal eine Bakteriolyse, einmal eine Phagozytose herbeiführen.

Der Nachweis bakteriolytischer Immunkörper (Ambozeptoren)[1]) kann direkt oder indirekt erfolgen. Direkt durch den Nachweis der Bakteriolyse mittels des Plattenverfahrens oder durch Beobachtung der Bakteriolyse im Pfeiffer'schen Versuch.

Direkte und indirekte Methoden zum Nachweis von Bakteriolysinen.

Zum Nachweis der Bakteriolyse im Plattenverfahren werden Bakterien mit Serum in Kontakt gebracht, welches lytische Ambozeptoren enthält, dann wird Komplement hinzugefügt und die Zahl der Bakterien vor und nach der Serumeinwirkung durch das Plattenzählverfahren nachgewiesen. Gegen diese Methodik sind von v. Baumgarten u. a. gewichtige Einwände erhoben worden, welche Autoren darauf hinweisen, daß die zu beobachtende Bakterienvernichtung auch auf andere Einflüsse bezogen werden kann: daß nämlich die Bakterien mehrfach verschiedenen osmotischen Einflüssen ausgesetzt werden (da die Bakterien vom Nährmedium in Serum, von Serum in flüssigen, dann in erstarrenden Nährboden sukzessive überimpft werden).

Hier war nun der sogenannte Pfeiffer'sche Versuch von prinzipieller Bedeutung: Man bringt Bakterien mit lytischem Immunserum zusammen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens und kann sich an ungefärbten Präparaten zunächst davon überzeugen, daß es eine extrazelluläre Auflösung von Bakterien, eine Bakteriolyse gibt. Die Bazillen quellen auf, verlieren ihre Stäbchenform, werden kugelig, ballonförmig, ihre Konturen werden unscharf und entziehen sich schließlich der optischen Wahrnehmbarkeit.

Pfeiffer-scher bakteriolytischer Versuch.

Außerdem ermöglicht der Pfeiffer'sche Versuch eine exakte Bestimmung der Menge der vorhandenen lytischen Immunkörper, eine sogenannte Titerstellung des Serums.

Bestimmung der Menge der lytischen Cholera-Immunkörper (sog. Titrierung) eines Serums durch den Pfeiffer'schen Versuch.

Ich habe hierzu nötig:

1. ein zu titrierendes Serum,
2. eine frische 20stündige Cholerakultur von einer bekannten Virulenz,
3. eine Reihe von Meerschweinchen von 200 g.

---

[1]) Die lytischen Immunkörper haben eine große Reihe von Synonyma, was die Verständigung erschwert: Bakteriolysine, Hämolysine, Cytolysine, lytische Immunkörper oder Ambozeptoren, Cytotoxine, Sensibilisine, Stimuline und weiter noch Opsonine. Wir schlagen die alleinige Benennung als lytische Immunkörper, Ambozeptoren oder kürzer als Lysine vor.

Pfeiffer'scher Versuch.

			Man erhält den darunter verzeichneten Befund					
			sofort	nach ½ Stunde	nach 1 Stunde	nach 3—5 Stunden	nach 12 Std.	nach 24 Std.
Kontrolltier	Meerschw. von 200 g	1/10 Öse Cholera-agarkultur	viel Bakt.	viel Bakt. einz. Gran.	viel Bakt. einz. Gran.	viel Bakt.		† (viel Bakt.)
Versuch 1		1 Öse der Kultur + $^1/_{100}$ ccm Immunserum	viel Bakt.	Bakt. Gran. } āā	nur Gran.	steril		lebt
Versuch 2		1 Öse der Kultur + $^1/_{500}$ ccm Immunserum	viel Bakt.	Bakt. ¾ Gran. ¼	Bakt. Gran. } āā	Bakt. ¼ Gran. ¾	einz. Bakt. viel Gran.	lebt
Versuch 3		1 Öse der Kultur + $^1/_{1000}$ ccm Immunserum	viel Bakt.	viel Bakt.	viel Bakt. einz. Gran.		viel Bakt. einz. Gr.	†

Der Titer des Serums liegt im vorliegenden Fall zwischen 500 und 1000, da, wie sich aus dem Versuch ergibt, Tier 2 überlebt, Tier 3 stirbt; der Titer kann durch die gleiche Methodik noch genauer austitriert werden.

Bei der Anstellung des Pfeiffer'schen Versuches ist zu beachten, daß für die Serumtitrierung die zehnfache tödliche Dosis der betreffenden Bakterien verwendet werden muß, vor allem aber, daß die Virulenz der zur Prüfung zu verwendenden Kultur ein bestimmtes Maß besitzen muß und daß diese Virulenz in jedem Falle durch einen Kontrollversuch wieder festgestellt werden muß. Hiergegen ist vielfach gefehlt worden. So exakt die Titerstellung im Pfeiffer'schen Versuch ist, werden die Resultate sofort unverwertbar, falls nicht die Methodik auf das genaueste innegehalten wird.

Nicht gegenüber allen Bakterien ist der Nachweis der Bakteriolysine so direkt zu führen, wie bei Typhus- und Cholerabazillen. Der Hauptwert der Pfeiffer'schen Untersuchungen liegt darin, das Existieren einer Bakteriolyse überhaupt erwiesen zu haben. Gegenüber Streptokokken und Staphylokokken, gegenüber Milzbrand haben alle Bemühungen, eine Bakteriolyse direkt sichtbar machen zu können, fehlgeschlagen.

Versagen des Pfeiffer-schen Versuches zum Bakteriolysinnachweis bei Streptokokken usw.

Die Ursachen sind zweifache: zunächst verlieren die Bakterien bei dem Vorgange der Auflösung ihre Färbbarkeit in dem Maße, daß selbst die Granula der Typhus- und Cholerabazillen färberisch nur kurze Zeit dargestellt werden können. Man kann daher im gefärbten Präparat nur vereinzelte Granula selbst da nachweisen, wo sie im ungefärbten massenhaft nachzuweisen gewesen waren. Bei anderen Bakterien liegen

die Verhältnisse noch ungünstiger: eine Färbung in Bakteriolyse begriffener Bakterien ist nicht zu erzielen und infolge der optischen Verhältnisse ist hier auch am ungefärbten frischen Präparat die Bakterienauflösung nicht nachweisbar.[1])

Indirekter Bakteriolysinnachweis.

Da der Weg des direkten Nachweises der Bakteriolysine durch direkte Feststellung der Bakteriolyse bei einer Reihe von Bakterien versagt, so müssen wir versuchen, den Nachweis des Vorhandenseins dieser Stoffe im Serum indirekt zu erbringen. Wir haben schon davon gesprochen, daß mit Bakteriolysinen besetzte Bakterien (auch Typhusbakterien) leichter und in größerer Zahl phagozytiert werden. Beobachten wir so eine Stimulierung der Phagozytose, so können wir aus der Sensibilisierung der Bakterien den Schluß ziehen, daß in dem betreffenden Serum bakteriolytische Immunkörper enthalten gewesen sind.

Ebenso können wir das Vorhandensein dieser Stoffe mittels der Komplementbindungsmethode (siehe diese) erweisen und vergleichende Untersuchungen mit Typhus- oder Choleraserum zeigen uns, daß durch die Komplementbindung mit den lytischen Immunkörpern (Ambozeptoren) identische Stoffe nachgewiesen werden.

Es gibt übrigens auf dem Gebiete der Immunitätslehre auch sonst noch eine große Reihe von Tatsachen, die für die lytische Natur einer Reihe von Immunitätsphänomenen sprechen: hierauf hat Wolff-Eisner im allgemeinen, als auch speziell beim Zustandekommen des Heufiebers, der Serumkrankheit, der Eiweißüberempfindlichkeit und der Tuberkulinreaktion und Tuberkulose-Immunität hingewiesen.

Wir definieren daher die Bakteriolysine als Reaktionsstoffe, welche sich im Tierkörper dann bilden, wenn durch Injektion von Bakterien oder Bakterienderivaten der Reiz zur Bildung dieser Reaktionsprodukte gesetzt worden ist.[2]) Die Funktion der Bakterio-

---

[1]) Mit spezieller Färbetechnik: Fixation der feuchten Präparate in Sublimat oder Osmium, Färbung in Eisenhämatoxylin ist es Markuse auf meine Anregung hin gelungen, bei Milzbrand und anderen Bakterien Auflösungserscheinungen wahrnehmbar zu machen. Auch haben Fritz Meyer und ich wiederholt geglaubt, unter Einwirkung des Streptokokkenheilserums an Streptokokken extrazelluläre Auflösung wahrgenommen zu haben; doch waren die Befunde nie so eindeutig, wie bei Typhus oder Cholera.

[2]) Gegenüber Zellen und körperfremdem Eiweiß werden analoge Cyto- resp. Albuminolysine gebildet.

lysine besteht (unter Mitwirkung extrazellulären Komplements) in der Auflösung der Bakterien oder (wahrscheinlich unter Zuhilfenahme endozellulären Komplements) in der Vorbereitung zur Aufnahme und Auflösung der Bakterien in den Leukozyten. Speziell bei Streptokokken und einer Reihe anderer Bakterien scheint dieser letztere Vorgang an Häufigkeit zu überwiegen.

Der Wirkungsmodus der Bakteriolysine ist ganz analog dem der Hämolysine; am Beispiel der kernhaltigen Erythrozyten habe ich zeigen können, wie weitgehend diese Analogie ist, vor allem aber wie die schwerer zu lysierenden Kerne der Erythrozyten zuerst anscheinend nur in den Leukozyten zerstört werden, bis schließlich auch die extrazelluläre Lyse an den Kernen mit absoluter Sicherheit an Giemsapräparaten festzustellen ist (Berl. klin. Wschr. 1903, Nr. 17—20).

Die Bakteriolysine sind schon normalerweise (mittels der direkten oder indirekten Bestimmung) im Serum nachzuweisen. Nach spontaner (Krankheit) oder experimenteller Einverleibung steigt die Menge der im Serum enthaltenen Bakteriolysine u. U. in sehr wesentlicher Weise an; diese Änderung gegenüber der Norm bedingt, daß in die Zirkulation gelangte Bakterien sehr schnell vernichtet werden, ruft also einen Zustand hervor, der in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Bezeichnung Immunität mit Recht trägt.

Ein hoher Wert an Bakteriolysinen läßt sich u. U. schon durch die Injektion sehr kleiner Mengen von Bakterien (sogar abgetöteter) erzielen.[1]) Hierauf beruhen die Versuche zur aktiven Immunisierung speziell bei Typhus, Cholera und Pest (s. d.).

Bakteriolysine und Serumtherapie.

Die Eigenschaften der Bakteriolysine werden praktisch bei der bakteriziden Form der Serotherapie benutzt (s. dort). Eine weitere

[1]) Vorbedingung hierzu ist aber, daß die normalerweise vorhandenen Bakteriolysine im Stande sind, bei den einverleibten Bakterien eine Bakteriolyse herbeizuführen. Dies ist bei Typhus- und Cholerabazillen der Fall, nicht dagegen Tuberkelbazillen und Tuberkelbazillenderivaten (Tuberkulin) gegenüber beim Normalen, d. h. bei völlig Tuberkulosefreien. Darum erzielt man durch Einverleibung von Tuberkelbazillenderivaten (speziell von Tuberkulin) keine Immunität (resp. nicht oder nur sehr langsam und spärlich die Bildung bakteriolytischer Ambozeptoren). Diese Verhältnisse sind von fundamentalster praktischer Bedeutung geworden, seit es nur auf diese Weise zu erklären war, daß die Konjunktivalreaktion bei Tuberkulose eine diagnostische Bedeutung hat, daß aber die scheinbar so aussichtsreiche Übertragung der Konjunktivalreaktion auf andere Infektionskrankheiten speziell beim Typhus zu einem vollkommenen Mißerfolg geführt hat.

Verwendung finden die Bakteriolysine zur Identifizierung von Kulturen. Man hat z. B. aus dem Stuhle einen typhusähnlichen Bacillus isoliert, der sich auf Nährboden ganz wie ein Typhusbacillus verhält. Außer durch den Agglutinationsversuch kann man nun im Pfeifferschen Versuch prüfen, ob der betreffende Bacillus durch ein bakteriolytisches Serum bis zur Höhe des Titerwertes des Serums bakteriolysiert wird.

Identifizierung von Bakterien durch Bakteriolysine.

Diese Methodik zur Identifizierung einer Kultur wird nicht sehr oft angewandt, weil sie schwierig und kostspielig ist und vor allem voraussetzt, daß der isolierte Bacillus eine bestimmte Virulenz hat (s. bei Pfeiffer'schem Versuch). Diese ist aber sehr oft nicht vorhanden und müßte erst durch eine Reihe von Tierpassagen erzielt werden.

Bei kranken Menschen, spez. bei Typhuskranken ist der Gehalt des Serums an Bakteriolysinen im Verlaufe der Erkrankung noch nicht systematisch bestimmt worden. Wir haben schon erwähnt, daß der Gehalt des Serums an Agglutininen zum Krankheitsverlauf in keiner direkten Beziehung steht. Ebenso ist zwischen Bakteriolysingehalt und Krankheitsverlauf kein absoluter Konnex zu erwarten, schon aus dem Grunde nicht, weil, wie wir gesehen haben, die Bakteriolysine ebenso die Vernichtung der Bakterien wie den Tod des Tieres herbeizuführen vermögen. Ob die Bakteriolysine Heilung oder Tod herbeiführen, hängt nicht zum geringsten Teil von dem Verhalten des zweiten Faktors von den Bakterien (vor allem von ihrer Zahl) ab. Es ist trotzdem zu erwarten, daß die Feststellung des bakteriolytischen Titers in Verbindung mit der Beobachtung der klinischen Erscheinungen uns wichtige Aufschlüsse über das Wesen der Typhuserkrankung, über die Vorgänge bei der Typhusheilung und über das Typhusrezidiv geben wird.

Die Opsonine.

Es ist kein Zufall, wenn wir die Besprechung der Opsonine direkt an die Bakteriolysine anschließen.

Definition.

Die Benennung Opsonine besagt, daß durch die Opsonine die Bakterien den Leukozyten schmackhaft gemacht werden. Ob die Einwirkung der Opsonine auf die Bakterien oder auf die Leukozyten gerichtet ist, wird in keiner Weise präjudiziert. Aber wir erinnern uns, daß die bakteriolytischen Immunkörper die gleiche Eigenschaft haben wie die Opsonine, die „Bakterien zu sensibilisieren" resp. verschieden die „Leukozyten zur Phagozytose zu stimulieren". wobei in den beiden Bezeichnungen für den gleichen Vorgang schon ein Anhalt für die der Benennung zu Grunde liegende Auffassung über das Ansetzen der zur Wirkung kommenden Kräfte zu Tage tritt.

Wright behauptet eine Differenz zwischen Opsoninen und Bakteriolysinen. Die von ihm angeführten Gründe sind jedoch nicht ausreichend[1]), um eine solche Trennung zu begründen, die so außerordentlich die Verhältnisse kompliziert und das Verständnis erschwert.

Opsonischer Index.

Man stellt bei Opsoninversuchen fest, um wieviel die Freßtätigkeit der Leukozyten durch ein bestimmtes Serum gegenüber der Norm verändert wird. Hierfür gibt es jedoch kein absolutes Maß und man bestimmt in jedem Fall den Index, indem man den opsonischen Wert des Serums eines Normalen mit dem zu prüfenden in Relation setzt. Finden sich in 100 Leukozyten 50 phagozytierte Bakterien beim zu prüfenden

---

[1]) Sie bestehen in einer Differenz der Resistenz gegen Erhitzung, wie sie in analoger Weise gegenüber den „Normalopsoninen und Immunopsoninen", d. s. die beim Normalen und Immunen vorhandenen Opsonine, festzustellen ist. Diese Tatsache findet also wahrscheinlich durchaus ihre Erklärung in physikalisch-chemischen Verhältnissen: in der verschiedenen Konzentration, in der die Opsonine resp. Bakteriolysine beim Normalen und beim Immunserum vorhanden sind. Cf. hierüber Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 49, S. 2548. Diskussion auf der III. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie über Identität von Opsonin, Bakteriolysin, Bakteriotropin und evtl. Alexin. Dean hat von Anfang an die Anschauung vertreten, daß die Opsonine Ambozeptoren seien und Wright hat selbst nachgewiesen, daß verdünntes Immun-Opsonin thermolabil wird (vgl. Sauerbeck, Krisis, Leipzig 1909, S. 37).

Serum und 25 im Normalserum, so ist die Relation $\frac{50}{25}$, der opsonische Index also 2.[1])

Das Augenfällige bei den Opsoninversuchen ist die Phagozytose und daher ist die Anschauung weit verbreitet, daß die Opsoninlehre — wenn sie sich bestätigt — den Sieg der Metschnikoff'schen Phagozytenlehre bedeutet. Aber nur eine ganz oberflächliche Betrachtung kann zu diesem Schlusse kommen, da man aus den Opsoninversuchen gerade den umgekehrten Schluß ableiten muß: denn die gleichen Leukozyten zeigen unter der Einwirkung verschiedener Sera eine verschiedene Phagozytierungskraft. Andererseits haben gerade Wolfsohn und ich gefunden, daß auch die Leukozyten keinen ganz indifferenten Faktor bei der Phagozytose vorstellen (s. l. c. Frühdiagnose usw.).

Opsonine und Bakteriolysine.

Mittels der gleich zu schildernden Versuchsanordnung kann man daher ein Urteil über den Gehalt verschiedener Sera an Opsoninen gewinnen. Diese sind nun wahrscheinlich identisch mit Bakteriolysinen, die man ja auch (siehe vorigen Abschnitt) auf andere Weise bestimmen kann. Aber der Vorzug der Opsonintechnik ist der, daß man leicht die Untersuchungen beliebig oft wiederholen kann und daß man auch über den Gehalt des Serums an solchen Stoffen gegenüber Bakterien wenigstens eine Anschauung gewinnt, bei denen die direkte Bestimmung der Bakteriolysine im Pfeiffer'schen Versuch nicht möglich ist.

Technik.

Von größter Bedeutung, speziell bei Opsoninversuchen, ist die Technik.

---

[1]) Denn durch die Opsoninbestimmungen erhält man keine absoluten, sondern nur relative Werte; es ist dies darauf zurückzuführen, daß sowohl die Leukozyten, als auch die Dichtigkeit der Bazillen-Emulsion an den einzelnen Tagen nicht gleichmäßig hergestellt werden kann. Darum muß man bei jeder Opsoninserie wieder Sera von normalen Individuen mituntersuchen, weil ein Vergleich mit früheren Versuchsergebnissen nur dann möglich ist, wenn man die gefundene phagozytotische Zahl jedesmal beim Gesunden und beim zu Untersuchenden miteinander in Beziehung bringt: die absoluten phagozytotischen Zahlen schwanken an einzelnen Tagen; das Verhältnis des Krankenserums zum Normalserum bleibt jedoch ceteris paribus das gleiche.

Das Verhältnis des Krankenserums zum Normalserum wird phagozytotischer Index genannt. Ist er kleiner als 1 resp. 0,8, so handelt es sich um eine Verminderung, ist sie größer als 1 resp. 1,2, so handelt es sich um eine Vermehrung der phagozytotischen Kraft, die durch das betreffende Serum hervorgebracht wird.

Man braucht zur Opsoninbestimmung:

1. Eine Leukozytenmischung von einem normalen Individuum.

2. Sera von verschiedenen Kranken und ferner auch Serum von ein bis zwei gesunden Personen zum Vergleich.

3. Eine Bazillen-Emulsion.

Das Prinzip der Opsoninbestimmung besteht nun darin, daß man eine gleiche Menge Leukozyten, Serum und Bazillen miteinander in Kontakt bringt und aus eventuell sich zeigenden Verschiedenheiten Schlußfolgerungen auf verschiedene Mengen der in dem Serum vorhandenen Opsonine resp. Bakteriolysine zieht. Bei den sonst vollkommen gleichen Versuchsbedingungen ist das Serum der verschiedenen Personen ja die einzige Variation in der Versuchsanordnung, auf welche also die Differenzen der Versuchsergebnisse bezogen werden muß.

Das Prinzip der Opsoninbestimmung ist demnach ein sehr einfaches. Die Schwierigkeiten sind rein technischer Natur. Diese sind allerdings so groß, daß die Opsoninbestimmung fast die schwierigste und wohl auch unsicherste bakteriologische Technik darstellt.

Eine Opsoninbestimmung muß bei einem Kranken unter Umständen wiederholt ausgeführt werden und darum ist bei der Ausarbeitung der Technik das Bestreben in den Vordergrund getreten, mit den geringsten Mengen von Blutkörperchen und Serum auszukommen. Auf diesem Bestreben hat sich eine minutiöse, geradezu glänzend ausgedachte Technik aufgebaut, welche, wie unbedingt zugestanden werden muß, auch ein relativ schnelles Arbeiten gestattet.

Auf diesem Arbeiten mit den kleinsten Mengen beruhen jedoch auch die technischen Schwierigkeiten.

Die oben angeführten Erfordernisse zu einem Opsoninversuche werden in folgender Weise hergestellt:

1. Die Leukozytenmischung:

1. Die Herstellung der Leukozytenmischung.

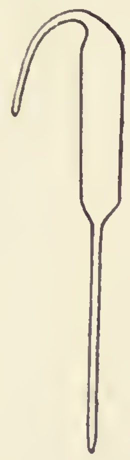
Man stellt sich eine frische Lösung von 0,5 g Natrium citricum in 33 ccm destillierten Wassers her, wäscht mit dieser Lösung ein kleines 7 cm hohes Reagenzglas wiederholt aus und füllt es dann gut $^3/_4$ voll mit dieser Lösung. Dann staut man das Blut in einem Finger, am besten im Daumen, in der

Weise, daß man mit einer ca. 1 cm breiten Gazebinde das Blut durch gleichmäßig sich anlegende Touren von der Daumenwurzel nach der Fingerspitze zudrängt. In dem oberflächlich alkoholgereinigten Finger sticht man auf der Dorsalseite dicht neben dem Nagelfalz mit einer zur Hälfte abgebrochenen, frisch ausgeglühten Schreibfeder ein und läßt das Blut in das mit der Natrium citricum-Lösung (1,5 %) beschickte, bereitgehaltene Reagenzglas fließen; oder man setzt die Öffnung des Reagenzglases fest auf die Stichöffnung am Finger und läßt unter fortwährendem Pronieren und Supinieren des Daumens das Blut direkt in das fest aufgesetzte Röhrchen einströmen (ca. $^1/_4$ bis $^1/_2$ ccm Blut). Das nur zur Verhinderung der Gerinnung zugesetzte Natrium citricum muß nun wieder entfernt werden. Man wäscht daher nach dem Zentrifugieren das Blut zweimal in physiologischer (0,8 prozentiger Kochsalzlösung) in folgender Weise: mittels einer mit einem Gummihütchen versehenen Pipette wird vorsichtig das über dem zentrifugierten Blut stehende Natrium citricum abpipettiert, dann eine gleiche Menge der erwähnten Kochsalzlösung hinzugetan, umgeschüttelt und von neuem 5—10 Minuten zentrifugiert. Wenn nach einmaligem Abpipettieren der Kochsalzlösung dieselbe zum zweiten Mal aufgefüllt ist, wird zum zweiten Mal zentrifugiert. Nachdem man die Kochsalzlösung zum zweiten Mal abpipettiert hat, enthält die Blutmischung die zur Ausführung der Opsoninbestimmung notwendigen Leukozyten.

Die Gewinnung des Blutserums.

Die Gewinnung des Blutserums.

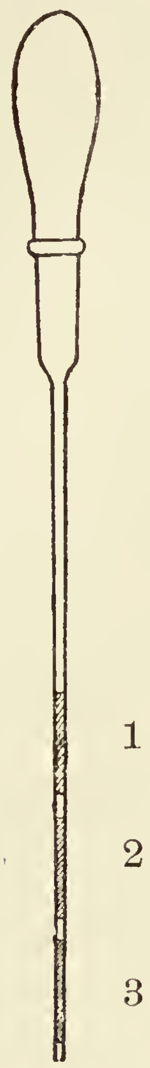
Der Finger wird in gleicher Weise angestaut, wie es bei der Gewinnung der Leukozyten eben beschrieben ist. Der austretende Blutstropfen wird dann durch Kapillarität in einem eigentümlich geformten Glasrohr aufgefangen, wie aus der beistehenden Abbildung zu ersehen ist. Das automatische Aufziehen gelingt um so besser, je mehr konisch sich verjüngend der umgebogene Schenkel ausgezogen ist. Man zieht hierzu in der Gebläseflamme das Glasrohr (am besten Jenenser), nachdem es genügend heiß geworden ist, langsam aus und biegt es dann danach außerhalb der Flamme um. Mit einer Feile wird dann das Glasrohr an der in der Abbildung bezeichneten



Geblasenes Glasrohr zur Gewinnung des Serums.

Stelle abgeschnitten und zieht das aus der Stichstelle austretende Blut außerordentlich sicher und schnell hoch.

Hat sich das Blut hochgezogen, schmilzt man das kapillare Ende in einer klein gestellten Bunsenflamme ab, nachdem man vorher das Kapillarrohr und das vom Blut distale Ende des Glasrohres erwärmt hat. Bei Abkühlen zieht sich dann die in dem Schenkel eingeschlossene Luft zusammen; es entsteht ein luftlerer Raum, welcher das Blut zwingt, aus dem gebogenen Schenkel in den geraden überzusteigen. Auf diese Weise wird eine Ablösung des Blutes von der Glaswand bewirkt, welche das Absetzen des Serums begünstigt. Dies Absetzen wird noch dadurch besonders gefördert, wenn man nach der Blutentnahme das Röhrchen möglichst lange Zeit ohne jedes Schütteln liegen läßt.



Pipette für Opsoninbestimmung. 1. Leukozytenmischung, 2. Patientenserum, 3. Bazillenemulsion.

Die Bazillenemulsion.

Die Herstellung der Bazillenemulsion.

Die Bazillenemulsion muß in der Weise hergestellt werden, daß nachher im Präparat durchschnittlich nur 1—2 Bazillen auf einen Leukozyten kommen, weil nur dann eine gute und sichere Zählung möglich ist. Es handelt sich also darum, empirisch die Bazillenemulsion derartig herzustellen, daß in ihr die Bazillen nicht zu dicht nebeneinander liegen und daß nach Möglichkeit das Vorkommen von Häufchen vermieden wird.

Es werden die Bakterien emulsioniert, eventuell durch energisches Verreiben in einem Mörser und dann durch Verdünnen die richtige Konzentration hergestellt.[1])

Nachdem so alle Vorbereitungen zur Anstellung des Versuches getroffen sind, braucht man nur noch

---

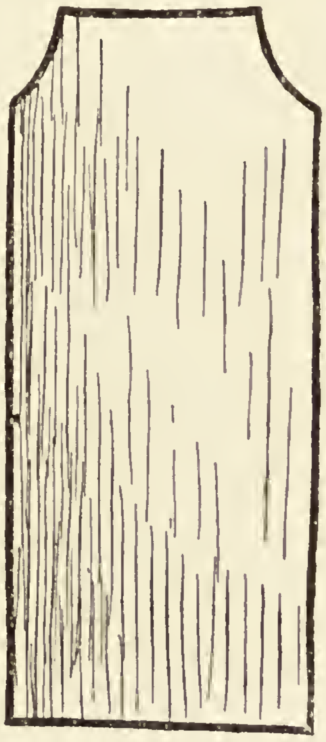
[1]) Für die Tuberkelbazillenemulsion ist die Herstellungsmethode eine besondere. Abgetötete Tuberkelbazillen werden in einem Achatmörser mit wenigen Tropfen einer sterilen 1,5 proz. Kochsalzlösung unter langsamem Nachfügen einiger weiterer Tropfen Kochsalzlösung $1^1/_2$—2 Stunden verrieben. Dann nimmt man einen Teil der oben beschriebenen Stammemulsion, die man vorher stark umgeschüttelt hat und vermischt sie mit etwa 3 Teilen 1,5 proz. Kochsalzlösung. Diese Mischung wird durch wiederholtes Hochpipettieren und Wiederausspritzen gut durchgemischt und dann etwa 2 Minuten (nicht zu stark) zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren soll die obenstehende Emulsion ganz schwach getrübt und gegen einen schwarzen Hintergrund gehalten, ungefähr dieselbe Konzentration haben, wie das Ficker'sche Typhusdiagnostikum.

Glaspipetten, welche gleichmäßig angezogen, am unteren Ende eine lichte Weite von ca. $1^1/_4$ mm besitzen. Engere Röhren lassen die hochgezogene Flüssigkeit schlecht wieder ausblasen und sind daher für diese Versuche nicht verwendbar.

Das weitere Vorgehen ist verhältnismäßig einfach. Man macht mit Fettstift an dem Glasrohr eine Marke und zieht wieder mit Hilfe einer Gummikappe gleiche Mengen 1. der Blutmischung, 2. des zu untersuchenden Serums und 3. der Bazillenemulsion hoch, wobei die einzelnen Anteile durch ein Luftbläschen getrennt gehalten werden. Nach Hochziehen von 1 und 2 (Leukozytenmischung und Blutserum) tut man gut, das außen anhängende Blut oder Serum durch Abwischen mit Fließpapier oder mit dem Finger zu entfernen. Die drei getrennt hochgezogenen Bestandteile werden nun durch wiederholtes Ausblasen und Wiederhochziehen auf einem Objektträger gemischt und zwar wird das Hochziehen und Ausblasen wiederholt, um die Durchmischung noch besser zu gestalten. Das Röhrchen wird dann an der kapillaren Seite abgeschmolzen und für 15 Minuten in den Brütschrank bei 37 ° gebracht. Nach Ablauf dieser Zeit wird das Röhrchen an der kapillaren Seite wieder geöffnet, die darin befindliche Flüssigkeit ausgeblasen, mehrfach gemischt und dann Ausstrichpräparate hergestellt.

Das Ausstreichen der Präparate.

Das Herstellen der Ausstrichpräparate wäre eine sehr einfache Sache, wenn man tatsächlich reine Leukozyten zur Herstellung der Mischung benutzt hätte. Nun hat man aber, wie aus der Beschreibung der Technik hervorgeht, keine Leukozytenmischung, sondern Blut verwandt, das allerdings Leukozyten enthält, aber in verhältnismäßig geringer Zahl (durchschnittlich 1 Leukozyt auf durchschnittlich 500 Erythrozyten). Um nun eine Zählung des phagozytotischen Index nicht zu einem sehr zeitraubenden Geschäft zu machen, ist es erforderlich, die Leukozyten an einer Stelle des Präparates zu vereinigen und dies geschieht unter Benutzung der Zentrifugalkraft in folgender Weise:



Ausstreicher für Opsoninversuche. (Natürl. Größe.)

Man stellt sich durch Anfeilen von Objektträgern (mit

Brechen an den Feilstellen) einen Ausstreicher her, der an der benutzten Seite eine Spur Konkavität aufweist (s. S. 121). Mit diesem Ausstreicher verteilt man durch leichtes Streichen, wobei der Ausstreicher stets in der Mitte des Bluttropfens aufzusetzen ist, diesen auf der konvexen Seite eines Objektträgers. Diese konvexe Seite eines Objektträgers wird dadurch gefunden, daß man auf einer vollkommen planen Fläche, am besten auf einer geschliffenen Glasplatte, feststellt, auf welcher Seite der Objektträger tanzt, d. h. sich im Kreise drehen läßt. Diese Seite ist die konvexe. Streicht man in dieser Weise aus, so fliegen die leichteren Leukozyten an das Ende des Ausstrichs und man findet sie in gelungenen Präparaten am Ende des Ausstrichs in einer Linie liegen. Unbedingt erforderlich zum Gelingen eines guten Ausstrichpräparates ist ein guter Ausstreicher und es kann auf dessen Konservierung, wenn man einen guten besitzt, nicht genug Sorgfalt verwendet werden. Zu erwähnen ist noch, daß die Objektträger vor der Vornahme des Ausstrichs mit feinstem (französischem) Schmirgelpapier abgeschmirgelt werden müssen.

Färbung der Präparate.

Die Färbung der mit der eben beschriebenen Technik erhaltenen Ausstriche weicht etwas von den sonst üblichen ab; um gute Resultate zu bekommen, muß man die folgenden Angaben auf das genaueste beobachten:

1. Die lufttrockenen Präparate werden in konzentrierter Sublimatlösung 3—10 Minuten fixiert. (Herstellung der konzentrierten Sublimatlösung: Es wird Sublimat im Überschuß einer 0,5 proz. Kochsalzlösung hinzugefügt und zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird filtriert.)
2. Nach der Fixation sehr sorgfältiges Abspülen in fließendem Wasser.
3. Die Färbung wird mit einer 1 proz. Thioninlösung in 5 proz. Karbollösung vorgenommen.[1])

---

[1]) Bei Tuberkelbazillen ist die Methodik abweichend: 5 Minuten Färben in filtrierter Ziehl'scher Lösung, die, im Reagenzglas zum Kochen erhitzt, auf den Objektträger gegossen wird, danach abspülen.

Eintauchen bis 6 Sekunden unter Umschwenken in 4 proz. Essigsäure (Abspülen zum Entfärben der Erythrozyten).

Die praktische Bedeutung der Opsonine.

Es soll nach den Angaben Wrights den Opsoninen eine dreifache Bedeutung zukommen, eine diagnostische, eine prognostische und eine therapeutische.

Diagnostische Bedeutung der Opsoninbestimmung.

Die diagnostische Bedeutung beruht darauf, daß der opsonische Index bei Erkrankungen an einer bestimmten Infektion gegenüber der Norm verändert ist und zwar entweder erhöht oder erniedrigt. Praktisch sieht man alle Werte, die 0,8—1,2 überschreiten, als verändert an. Aus einer solchen Erhöhung oder Erniedrigung des opsonischen Index, ebenso aus starken Schwankungen des Index kann man den Schluß ziehen, daß das betreffende Individuum unter der Einwirkung der betreffenden Infektionserreger steht.

Diese Schlußfolgerungen basieren zunächst auf empirischen Feststellungen, finden aber ihre theoretische Erklärung in der Beobachtung, daß kleine Mengen der betreffenden Bakteriensubstanz den opsonischen Index erhöhen, große Mengen ihn herabsetzen. Hierdurch findet der bei Infektionen gegenüber der Norm erniedrigte und erhöhte Index seine Erklärung, wie insbesondere die Tatsache, daß bei gewissen Infektionen der opsonische Index häufig starken Schwankungen ausgesetzt ist.[1])

Vorsichtiges Entfärben in 2 proz. Schwefeläure. In Wasser muß das Präparat noch einen rötlichen Schimmer haben. Abspülen.

Nachfärben 10—20 Minuten in filtriertem Löffler'schen Methylenblau. Abspülen. Intensität der Färbung bei schwacher Vergrößerung kontrollieren.

[1]) Eine Schwierigkeit, eine Erklärung dafür zu finden, daß die gleiche Infektion in dem einen Falle eine Erhöhung, in dem anderen eine Erniedrigung des opsonischen Index bewirkt, besteht nach den Ergebnissen früherer Forschungen in keiner Weise, da wir wissen, daß bei der gleichen Infektion z. B. in einem Falle die Leukozyten positive, im anderen Falle negative Chemotaxis aufweisen können. Wir selbst haben früher die Anschauung vertreten, daß kleine Mengen aufgelöster Bakterienleibessubstanz auf die Leukozyten positiv chemotaktisch, größere Mengen derselben Leibessubstanz aber negativ chemotaktisch zu wirken vermögen, und waren wir zu dieser Anschauung gekommen, da unsere Beobachtungen an typhus- und cholerainfizierten Meerschweinchen uns keine andere ungezwungene Deutung der beobachteten Erscheinungen zuzulassen schienen. Eine außerordentlich wertvolle Bestätigung erlangen diese Anschauungen gerade durch die Wright'schen Opsoninversuche, die ganz analog zeigen, daß kleine Mengen des Vaccins im allgemeinen sehr bald eine deutliche Steigerung des opsonischen Index, große Mengen dagegen eine starke Senkung desselben zu bewirken vermögen. Das gleiche Verhalten beobachtet man bei der Vaccination, denn das Vaccin ist nichts anderes, als künstlich abgetötete Bakterienleiber. Der starke Abfall des Bakteriolysin (resp. Opsoningehalts) nach der Einverleibung von Bakterien (resp. Vaccins) findet sein Analogon in dem krisenartigen (zahlenmäßig exakt festzustellenden) Absinken des Antitoxingehalts nach einer Toxininjektion, die mit der Menge des injizierten Toxins in keinem Verhältnis steht.

Prognostische Bedeutung der Opsoninbestimmung.

Über die prognostische Bedeutung der Opsoninbestimmungen läßt sich noch nichts Endgültiges sagen. Wir dürfen eben nicht vergessen, daß die Opsonine resp. die Bakteriolysine nur einer der Faktoren sind, welche das Schicksal des infizierten Tieres entscheiden und daß der Exitus trotz eines hohen Bakteriolysingehaltes eintreten kann. Ceteris paribus wird aber ein niedriger opsonischer Index als prognostisch ungünstig anzusehen sein, wenn er die Folge von starker Resorption von Bakteriensubstanzen resp. Giften ist. Dies muß aber in jedem Fall erst erwiesen werden.[1])

Ein hoher opsonischer Index hat eine gewisse günstige prognostische Bedeutung, jedoch muß man stets daran denken, daß die Opsonine resp. Bakteriolysine nur einen der Faktoren ausmachen, welche das Schicksal des Infizierten bedingen.

Die therapeutische Bedeutung der Opsoninbestimmung.

Von praktischem Interesse sind die therapeutischen Indikationen, welche das Studium der Opsonine gewährt. Bei akuten Infektionskrankheiten wird zwar unser Handeln durch die Bestimmung des opsonischen Index nur wenig beeinflußt werden können, denn wir haben bisher kein Mittel, die hier meist zu starke Resorption von Bakterienprodukten zu beeinflussen. Anders liegen die Verhältnisse bei den chronischen Infektionskrankheiten, z. B. speziell bei der Tuberkulose. Hier können wir durch Verordnung von Bettruhe, Liegen, Sitzen, Gehen und dosierte Arbeit die Resorption der Bakterien-Stoffwechselprodukte regulieren. Hier können wir z. B. durch längere Bettruhe die Abkapselung des tuberkulösen Herdes, die bei stärkerer Arbeit und dadurch bedingter stärkerer Blutdurchströmung nicht dicht hält, zu einer ausreichenden gestalten. Diese Methoden hat jeder verständnisvolle Arzt schon lange in Anwendung gebracht, aber der allgemeinen Anwendung stand entgegen, daß man nicht die Gründe angeben konnte, aus denen diese Therapie der Indicatio causalis genügt.

Diesen Nachweis gestattet die Beobachtung des opsonischen Index. Sie zeigt aber noch weiter, daß es Fälle gibt, in denen der Herd so abgekapselt oder so klein ist, daß in ihnen eine Ausheilung nicht zu Stande kommt, weil vom

[1]) Ich habe z. B. zeigen können, daß bei völlig durch Bindegewebe abgekapselten tuberkulösen Herden bei sehr starker Kutanreaktion der opsonische Index niedrig war, gerade aus dem Grunde, weil die Resorption von Tuberkelbazillen-Stoffwechselprodukten absolut verhindert wurde.

Herde zu wenig Antigene (Stoffwechselprodukte der Bakterien) in den Kreislauf gelangen, um den Körper zu der ausreichenden Bildung von Reaktionsstoffen anzuregen, welche die Möglichkeit einer Ausheilung des Prozesses gewährt.

Hier kann man entweder die Resorption der bakteriellen Stoffwechselprodukte dadurch befördern, daß man durch vermehrte Durchblutung des Krankheitsherdes diese Resorption befördert, indem man so künstlich das Filter, das den Krankheitsherd umschließt, undicht macht, oder indem man künstlich das Antigen zuführt. Diese Methodik bezeichnet man als Vaccinationstherapie, deren Grundlagen wir in einem besonderen Abschnitt zur Besprechung bringen wollen.

Die Hämolysine.

In gleicher Weise, wie nach Injektion von Bakterien bakteriolytische Reaktionsstoffe (bakteriolytische Immunkörper, bakteriolytische Ambozeptoren, Bakteriolysine) entstehen, so bilden sich nach der Injektion von Blutkörperchen (einer fremden Tierspezies) hämolytische Reaktionsstoffe (Hämolysine). Sie haben mit den Bakteriolysinen die Eigenschaft gemeinsam, daß die Hämolysine nicht für sich allein eine Hämolyse zu bewirken vermögen, sondern daß sie Ambozeptoren im Sinne der Ehrlich'schen Theorie vorstellen, welche erst durch ein Ferment (das sogenannte Komplement) aktiviert werden müssen, um die in ihrer Benennung liegende Wirkung zu entfalten.

Das Wesen der Hämolyse.

Was ist eine Hämolyse? Hämolyse ist das Austreten des Blutfarbstoffs aus den Blutkörperchen; dabei wird die trübe Deckfarbe der Blutlösung leuchtend durchsichtig (lackfarben). Man kann jederzeit eine Hämolyse einer Blutlösung dadurch herbeiführen, daß man die Blutkörperchen in eine anisotonische Lösung verbringt; z. B. durch Zusatz von destilliertem Wasser. Unter einer Hämolyse in dem speziellen Sinn aber, wie der Ausdruck in der Immunitätslehre stets gebraucht wird, versteht man das Lackfarbigwerden der Blutlösung in isotonischem Medium durch spezifische Ambozeptoren.

Gewinnung des hämolytischen Serums.

Ein hämolytisches Serum beim Kaninchen wird gewonnen durch (am besten intravenöse) Injektion von 1, dann $^1/_2$, dann $^1/_3$ ccm gewaschener Blutkörperchen, z. B. vom Hammel. 3—4 Tage nach jeder Injektion ist dem Kaninchen aus der Ohrvene etwas Blut zu entnehmen und der Titer zu prüfen.

Dies geschieht in folgender Weise: Das (durch Zentrifugieren oder Abstehen gewonnene) Serum wird $^1/_2$ Stunde bei 56° inaktiviert. Hiervon werden verschiedene Verdünnungen hergestellt, z. B. 100, 500, 1000. Zu je 1 ccm einer 5% Aufschwemmung von gewaschenen

Hammelblutkörperchen wird 1 ccm der Serumverdünnungen hinzugesetzt und als Komplement (als aktivierendes Ferment) 1 ccm eines frischen mit physiologischer Kochsalzlösung auf das 10fache verdünnten Meerschweinchenserums. Das Ganze wird für $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden in den Thermostaten bei 37° gestellt.

Blutkörperchenaufschwemmung + hämolytisches Immunserum + Komplement } bezeichnet man als „hämolytisches System", von dem bei der gleich zu besprechenden Komplementablenkung noch wiederholt die Rede sein wird.

Anstellung des hämolytischen Versuchs.

Kontrollen sind bei einem hämolytischen Versuch folgende notwendig:

1. eine Kontrolle um zu zeigen, daß die Blutkörperchenemulsion sich nicht spontan hämolysiert (durch Anisotonie oder dadurch bedingt, daß die Blutaufschwemmung nicht frisch genug ist);
2. eine Kontrolle um zu zeigen, daß das hämolytische Immunserum nicht für sich ohne Komplement eine Hämolyse bewirkt;
3. eine Kontrolle um zu zeigen, daß das Komplement dagegen in Verbindung mit hämolytischem Immunserum wirksam ist; aber nicht für sich allein ohne Zusatz von hämolytischem Immunserum Hämolyse bewirkt (durch spontan im Meerschweinchenserum etwa vorhandene hämolytische Ambozeptoren). Man bringt also 1 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung mit dem Komplement zusammen und es darf in diesem Röhrchen keine Hämolyse auftreten.

Bedeutung der Hämolysine für die Transfusion.

Die direkte praktisch-therapeutische Bedeutung der Hämolysine ist gering, im wesentlichen eine negative. Denn die Hämolysinversuche haben uns nachträglich ein Verständnis dafür eröffnet, weshalb die Transfusion von Hammelblut so oft von so unerwünschten Folgeerscheinungen begleitet war, daß man seit langem auf die Transfusion von Hammel- oder sonstigem artfremdem Blut vollkommen verzichtet.

Nach Transfusion von artfremdem entsteht Fieber, oft Schüttelfröste, Nierenreizung: Albuminurie, häufig Hämoglobinurie. Der Körper bildet gegen die einverleibten artfremden Blutkörperchen Hämolysine. Diese lösen die artfremden Erythrozyten auf; dies bewirkt das Auftreten von Fieber und die Ausscheidung des gelösten Blutfarbstoffes hat häufig Nierenreizung und Hämoglobinurie zur Folge. Abgesehen von diesen Erscheinungen, die bei der Ausscheidung der bei der Hämolyse freiwerdenden körperfremden Eiweißstoffe auftreten, bedeutet die durch die Injektion von Hammelblut bewirkte Hämolysinbildung eine Bildung von Reaktionsstoffen, welche für den Körper nicht indifferent ist, da die Bildung solcher Reaktionsstoffe meist ein Absinken des Körpergewichtes zur Folge hat.

Darum sieht man jetzt von der Transfusion von artfremdem Blut ab und infundiert in Fällen, wo es sich darum handelt, nach schweren Blutverlusten zunächst einmal den Kreislauf zu füllen, um die Herzpumpe nicht leerlaufen zu lassen, nur physiologische Kochsalzlösung. Man überläßt es den gesunden hämatopoetischen Organen, die zu Verlust gegangenen Blutkörperchen selbst zu bilden. Transfusionen werden daher meist nur bei schweren Anämien (perniziöse Anämie, Leukämie usw.) in Betracht gezogen, wo die blutbildenden Organe entweder insuffizient oder infolge ihrer Erkrankung zur Bildung normalen Blutes nicht befähigt sind.

Nach den obigen Ausführungen kann zur Transfusion beim Menschen nur menschliches Blut zur Verwendung kommen; und zwar entweder die direkte Transfusion von Gefäß zu Gefäß (technisch nicht ganz leicht und wegen möglicher Gerinnungen nicht ganz ungefährlich) oder die intravenöse Injektion von durch Schütteln mit Glasperlen defibriniertem Menschenblut.

Diese Operation erscheint ganz einwandsfrei und es scheint diese Art der Transfusion zur Zeit seltener angewandt zu werden, als es den gegebenen Indikationen entspräche.

Isolysine.

Bei Transfusionen von Menschenblut sind hier die sogenannten Isolysine in Rechnung zu ziehen. Das sind Hämolysine, die bei manchen Individuen entstehen, wenn man ihnen zwar Blut derselben Spezies, aber von fremden Individuen injiziert. Es ist dies eine sehr weit getriebene Individualspezifizität, die aber praktisch unter Umständen immerhin einmal in Betracht kommen kann, besonders bei wiederholten Transfusionen: Bei einer einmaligen Bluttransfusion können die Isolysine vernachlässigt werden; vor wiederholten gibt die Prüfung des Patientenserums auf Isolysine in vitro Aufschluß über ihr etwaiges Vorhandensein.

Benutzung der Hämolysine bei der Behandlung der Anaemie.

Eine therapeutische Verwendung der Hämolysine versucht Verfasser seit längerer Zeit bei hartnäckigen Fällen von Anaemia simplex. Man hat bekanntlich beobachtet, daß nach einem Blutverlust hartnäckige Anämien sich spontan besserten und zwar infolge der Reaktion, die in den hämatopoetischen Organen unter dem Reiz des Blutverlustes zu Stande kommt und zu einer Besserung der Blutzusammensetzung führen kann.

Ein adäquater dosierter Reiz läßt sich durch Hämolysine (durch Injektion von Menschenblut bei Tieren erzeugt) auf

die hämatopoetischen Organe, speziell wohl das Knochenmark ausüben. Das Verfahren hat vor dem Aderlaß — der auch vielfach bei Anämien therapeutische Verwendung gefunden hat — den Vorzug, daß die bei der Hämolyse abgebauten Grundstoffe der Erythrozyten zum Aufbau neuer Blutzellen im Körper zurückbleiben. Die Versuche hierüber sind jedoch noch nicht zum Abschluß gelangt.

Die Hauptbedeutung der Hämolysine liegt zur Zeit nicht in der praktischen Verwertbarkeit, sondern in der Rolle, welche die Hämolysine bei der Erkennung der Gesetze der zweiten Hauptform der Immunität, der lytischen Form gespielt haben.

8. Vorlesung.

Die Wassermann'sche Komplementbindungsmethode. — Die Technik der Wassermannschen Reaktion. — Die Theorie der Komplementbindungsreaktion auf Syphilis — Die Benutzung der Komplementbindungsmethode für die Diagnose anderer Infektionskrankheiten. — Die indirekte Serodiagnostik durch Einführung von Antigenen.

Die Wassermann'sche Komplementbindungsmethode.

Bordet und Gengou hatten die Idee, daß man im infizierten Organismus die Reaktionsstoffe, welche sich infolge des Kontaktes mit den Infektionserregern gebildet haben, in vitro müsse nachweisen können, wenn man das betreffende Serum mit den betreffenden Bakterienextrakten in Kontakt bringt. Es treten dann Antigen und Reaktionsstoffe zusammen und dieser Zusammentritt wird dadurch erkennbar, daß die Verbindung die Eigenschaft erlangt, Komplement an sich zu ziehen, so daß für ein nachträglich zugefügtes hämolytisches System (rote Blutkörperchen + hämolytischer Immunkörper) kein ungebundenes Komplement für die Hämolyse mehr disponibel findet, so daß die Hämolyse ausbleibt. Das Ausbleiben der Hämolyse ist das äußere Zeichen dafür, daß Antigen und Antikörper (Reaktionsstoff) mit einander in Kontakt getreten sind.

Grundbeispiel der Komplementbindung Bordet und Gengou.

Grundbeispiel: Antigen ↓ = Typhusextrakt und Antikörper ↓ (Reaktionsprodukt) d. s. Stoffe, die unter der Einwirkung von Typhusbazillen bei einem Typhuskranken im Serum sich gebildet haben

treten zusammen

verankern das zugefügte Meerschweinchenkomplement,

so daß für das zugefügte hämolytische System (Hammelblutkörperchen + hämolytisches Immunserum), das zur Lyse erforderliche Komplement **nicht** disponibel ist.

Nachdem durch viele Versuche festgestellt war, daß die Versuche dem Bordet'schen Ideengange entsprechend ausfielen[1]), benutzte man die Methodik, um in die Gleichung eine Unbekannte einzuführen. Man verwandte also die gleiche Versuchsanordnung, um das Vorhandensein von Antigenen nachzuweisen, wenn man ein bekanntes Serum (mit Antikörpern) hat, und andererseits, um Antikörper in einem unbekannten Serum nachzuweisen, wenn man einen bekannten Bakterienextrakt zur Hand hat.

Komplementbindung bei Syphilis [Wassermann'sche Methode].

Eine große klinische Bedeutung gewann die Methode erst, als Wassermann den folgenschweren Schritt unternahm, den gleichen Ideengang auf eine Krankheit auszudehnen, welcher die größte Bedeutung infolge ihrer Verbreitung zukommt. Bei dieser hatte niemand vorher an eine derartige Möglichkeit der Diagnosenstellung gedacht, weil es bisher nicht gelungen war, die neuerdings allgemein als Erreger der Syphilis angesehene Spirochaete pallida in Reinkulturen zu züchten.

An Stelle des Bakterienextraktes setzte Wassermann einen wässerigen Extrakt aus der Leber von (kongenital) syphilitischen Foeten, welche unter Umständen so reich an Spirochaeten ist, daß dieser Leberextrakt den Vergleich mit einem Bakterienextrakt gut aushalten kann.

Bei diesem Vorgehen gelang es, die Exaktheit der Luesdiagnose auf eine Stufe zu bringen, die bis vor kurzem von niemand für möglich gehalten worden war.

Aus den zahllosen Untersuchungen kann man zusammenfassend folgende Grundergebnisse ableiten:

Die diagnostische Bedeutung der Wasssermann'schen Reaktion.

Diagnostische. Der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion beweist bei genauer Beobachtung der Wassermann'schen Technik das Vorhandensein von Lues, da keine in unseren Zonen vorkommende Krankheit zu einem positiven Ausfall der Wassermann'schen Reaktion Veranlassung gibt.[2])

---

[1]) Voraussetzung dieser Technik ist übrigens, daß das hämolytische Komplement von dem bakteriellen Antigen-Antikörper verankert werden kann; gegenüber der Vielheit der Komplemente führt dies zur Annahme einer Unität der Komplemente.

[2]) Ein solcher wird beobachtet bei Lepra; bei gewissen experimentellen Trypanosomenkrankheiten usw.

Bei Scharlach sind die Verhältnisse noch nicht definitiv geklärt. Selbst bei Berücksichtigung der Einwände der schärfsten Gegner der Spezifität der Wassermannschen Reaktion muß man anerkennen, daß der positive Ausfall bei Syphilis nicht mit dem positiven Ausfall bei einer andern Infektionskrankheit verwechselt werden kann.

Der negative Ausfall der Reaktion erlaubt nicht das Vorhandensein von Syphilis auszuschließen, weil eine Reihe von Fällen, speziell im Initialstadium noch negativ reagiert, weil z. B. durch Quecksilberbehandlung die positive Reaktion negativ werden kann, ohne daß damit das Auftreten von Rezidiven verhindert würde. Man ist daher zur Annahme berechtigt, daß in diesen Fällen trotz der negativen Reaktion die Krankheit noch besteht. Bei nicht behandelten Syphilitikern ist vom Sekundärstadium ab die Reaktion fast ausnahmslos positiv.

Die prognostische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion.

Prognostische. Zu definitiven Schlüssen sind unsere Kenntnisse über das Wesen der Luesantikörper nicht genügend geklärt; an und für sich wäre es denkbar, daß wie bei der Tuberkulose, der Variola usw. die Antikörper noch nach vollständiger klinischer Heilung vorhanden sind; doch steht die Mehrzahl der Forscher vorläufig auf dem Standpunkt, daß es prognostisch günstiger sei, wenn im Serum eines Syphilitikers die Antikörper nicht mehr nachweisbar sind.

Die therapeutische Bedeutung der Wassermann'schen Reaktion.

Therapeutische. Sehr mit Recht hat Wassermann selbst betont, daß mit der Zeit die Praktiker bei Verwendung der Reaktion selbst die therapeutischen Nutzanwendungen aus ihr ziehen müßten. Wir wissen bisher nur, daß bei Quecksilberbehandlung die Antikörper sich dem Nachweise entziehen können — aber durchaus nicht in allen oder nur in der Mehrzahl der Fälle — und daß bei ausreichend mit Quecksilber Behandelten die Zahl der Fälle, in denen Antikörper nachweisbar sind, sich um einige Prozent geringer stellt, als bei nicht genügend mit Quecksilber Behandelten. Ferner scheinen konstant bei progressiver Paralyse Antikörper vorhanden zu sein — so konstant, daß man das Vorhandensein von Paralyse ablehnen zu können vermeint, wenn der Antikörpernachweis negativ ausgefallen ist. Ob dies genügt, um das Axiom aufzustellen, ein Syphilitiker muß so lange mit Quecksilber behandelt werden, bis die Antikörper nicht mehr nachweisbar sind, sei dahingestellt. Es scheint für diese Anschauung ja allerdings zu sprechen, daß die gefürchtetste Nachkrankheit, die Paralyse, nur bei Individuen auftritt, welche positive Wassermann'sche Reaktion geben. Aber zunächst gibt es in großer Zahl Individuen, bei denen auch nach Quecksilberbehandlung die Reaktion nicht oder nur sehr vorübergehend verschwindet und es fehlt der Nachweis, daß die Paralyse sich bei denen

entwickelt, die ungenügend mit Quecksilber behandelt sind. Es kann sehr wohl sein, daß die Paralytiker gerade Leute sind, bei denen trotz Quecksilberbehandlung die Reaktion nicht verschwindet oder stets wiederkehrt; ein Versuch, durch Quecksilber beim Paralytiker die „Antikörper“ fortzubringen, führt bekanntlich nur selten zu einem erfreulichen Ergebnis; eine Überschwemmung der Syphilitiker mit Quecksilber auf Grund einer positiven Serumreaktion vorzunehmen, dürfte unter Umständen zu recht bedenklichen Erfahrungen führen.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Klinikern die positive Komplementbindungsmethode zum Anlaß nimmt, eine Quecksilberbehandlung einzuleiten, während andere Forscher auf einem ablehnenden Standpunkt stehen. Es ist gut, daß dies so ist, denn die letzte Entscheidung kann nur die Empirie liefern. Aber die theoretischen Kenntnisse sind dazu da, daß sie vorausschauend der Empirie die Punkte zeigen, deren Beobachtung besondere Bedeutung beansprucht. Von diesem Gesichtspunkt sind die folgenden Ausführungen aufzufassen.

Ist bei positiver Wassermann'scher Reaktion eine Quecksilberkur einzuleiten?

Die positive Komplementbindung eines syphilitisch infiziert Gewesenen bietet an sich keinen Grund, eine Quecksilberbehandlung einzuleiten. Denn die durch die positive Reaktion nachgewiesenen Antikörper (Ambozeptoren) sind eher als etwas Günstiges, denn als etwas Ungünstiges anzusehen. Aber wir wissen, daß die Komplementbindung eine relativ grobe Methode darstellt, bei der nur größere Ambozeptormengen nachgewiesen werden. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß bei einem syphilitisch infiziert Gewesenen die Wassermann'sche Reaktion überhaupt je negativ ausfallen könnte, wenn auch kleine Ambozeptormengen (wie bei der Tuberkulinreaktion) durch sie nachweisbar wären. Wir wissen weiter (ebenfalls von den Erfahrungen bei der Vaccinationstherapie und speziell bei der Tuberkulose), daß nur dann große Ambozeptormengen im Serum vorhanden sind, wenn vom Herde aus fortwährend Stoffwechselprodukte der Krankheitserreger in den Kreislauf gelangen.

Darum also ist es möglich, daß eine negative Wassermann'sche Reaktion in einiger Zeit in eine positive sich umwandeln kann, weil ja die negative Reaktion nicht das Fehlen der Antikörper anzeigt, sondern auch bei dem Vorhandensein von Antikörpern in geringerer Menge negativ ausfällt. Aus einer positiven Reaktion können wir daher indirekt den Schluß

ziehen, daß noch ein relativ aktiver syphilitischer Herd im Körper vorhanden ist, der dauernd die Antikörperbildung auf einer gewissen Höhe hält. — Soweit führt uns die Analyse der theoretischen Grundlagen der Reaktion; ob es ratsam ist, einen derartigen aktiven Syphilisherd, wie ihn somit der positive Ausfall der Wassermann'schen Reaktion anzeigt, mit Quecksilber zu behandeln, soll und muß die Empirie zeigen.

Die Technik der Wassermann'schen Reaktion.

Die Technik der Wassermann'schen Reaktion.

Man braucht zur Anstellung der Reaktion folgende Bestandteile:

1. das Antigen,
2. ein Patientenserum,
3. frisches Meerschweinchenserum als Komplement,
4. hämolytisches Immunserum,
5. eine Blutkörperchenaufschwemmung (Hammelblut).

Antigen.

1. Das Antigen. Als Antigen dient eine wässerige Aufschwemmung von Leber vom luetischen Fötus, oder eine alkoholische Aufschwemmung dieser Leber, von Meerschweinchen oder Menschenherzen. Neun Teile Alkohol auf einen Gewichtsteil zerkleinerter Organsubstanz, beim Gebrauch 5fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Jedes Antigen muß wiederholt auf Wirkung geprüft sein; solche Antigene sind jetzt käuflich zu beziehen.

Patientenserum.

2. Das Patientenserum. Man braucht 1,5—2 ccm Serum, also ca. 8—10 ccm Blut, das am einfachsten durch Venenpunktion gewonnen wird. Nach dem Absetzen wird das Serum $^1/_2$ Stunde bei 55^0 Celsius erhitzt (inaktiviert).

Das Komplement.

3. Das Meerschweinchenkomplement. Es wird dem Meerschweinchen Blut aus der Carotis entnommen und nach kurzem Absetzen zentrifugiert. Ein Teil dieses Serums wird mit neun Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Hiervon verwendet man je 1 ccm.

Das hämolytische System.

4. Das hämolytische Immunserum, gewonnen durch wiederholte, am besten intravenöse Injektion beim Kaninchen von $^1/_2$—1 ccm gewaschener Hammelblutkörperchen. Der hämolytische Titer des Serums ist durch den hämolytischen Versuch (s. d. S. 127) ausprobiert und wird wiederholt kontrolliert. Zum Versuch verwendet man die doppelte Dosis der zur vollständigen Hämolyse erforderlichen Menge (die der Titer angibt), damit auch sicher die zum Zustandekommen einer Hämolyse erforderliche Menge hämolytischer Immunkörper vorhanden ist,

und so das Ausbleiben der Hämolyse also nicht auf den Mangel an diesen Stoffen zurückgeführt werden kann.

5. Die Blutkörperchenaufschwemmung. Man zentrifugiert frisches (zur Defibrination mit Glasperlen geschütteltes) Hammelblut, pipettiert das Serum ab und wäscht nach Zentrifugieren den Blutkörperchenrückstand mit physiologischer Kochsalzlösung. Zuletzt schwemmt man 1 ccm in 19 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf und hat damit die zum Versuch erforderliche 5 % Hammelblutaufschwemmung.

Kontrollen.

Bei der Anstellung des Versuches sind eine große Reihe von Kontrollen erforderlich: es ist die Wirksamkeit des zu benutzenden Komplements, es ist der Titer des hämolytischen Immunserums zu prüfen, ferner ist vor allem festzustellen, ob das Patientenserum (0,5—0,8 ccm) und das Antigen (0,5—0,8 ccm) nicht jedes für sich allein eine Hämolyse hemmende Wirkung ausübt. Schließlich muß man gewiß sein, daß das zum Versuch benutzte Antigen mit Serum von Syphilitikern Hämolysehemmung ergibt, mit Serum von Nichtsyphilitikern dagegen die Hämolyse nicht hemmt.

Nach diesen Kontrollen, die meist zeitlich mit dem Hauptversuch zusammen angestellt werden, wird der eigentliche Versuch angesetzt.

Versuchsanordnung beim Wassermann'schen Versuch.

Zu 0,2 und 0,4 ccm Antigen (1) wird je 0,2 ccm resp. 0,4 ccm des Patientenserums (2) hinzugesetzt. Dazu kommt je 1 ccm des verdünnten Komplements (3). Die Mischung kommt für 20—35 Minuten in den Thermostaten von 37 °, um der Verbindung Antigen-Patientenserum die Möglichkeit zu geben, das Komplement an sich zu ziehen, was dann geschieht, wenn im Patientenserum Reaktionsstoffe, die zum Antigen passen, vorhanden sind.

Jetzt wird hämolytischer Immunkörper (4) und 1 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung (5) hinzugefügt. Das Ganze kommt nach Umschütteln nochmals in den Thermostaten (37 °); nach $^1/_4$, $^1/_2$ und $1\,^1/_2$ Stunden wird der Ablauf der Reaktion kontrolliert.[1])

Ist bei Vorhandensein von Reaktionsstoffen gegen das Antigen (d. s. die sogenannten Antikörper) das Komplement an die Verbindung Antigen = Antikörper gebunden, so konstatieren wir eine Hemmung der Hämolyse (infolge Komplementbindung). Die Wassermann'sche Reaktion ist dann positiv. Wir erschließen aus der Komplementbindung indirekt das Vorhandensein von Reaktionsstoffen gegen das Antigen (d. h. gegen den Lueserreger) und schließen hieraus weiter auf eine Infektion mit Lues, die einmal stattgefunden hat.

---

[1]) Länger läßt man die Röhrchen nicht im Brutschrank, weil die Verbindung Antigen-Antikörper-Komplement reversibel (spaltbar) ist und eine nach längerer Zeit auftretende Hämolyse keine Beweiskraft mehr haben würde.

Schema der Versuchsanordnung bei der Wassermann'schen Probe.

Antigen	zu untersuchendes Patienten-Serum	Komplement	hämolytisches System	
A.	S.	1 ccm frischen 10fach verdünnten Meerschweinchenserums K.	2fach lösende Dosis des hämolytischen Serums, z. B. von einem Serum mit dem Titer 2000 je 1 ccm der Verdünnung 1000	5 % Hammelblutkörperchenaufschwemmung
A.	S.	K.	Hämolytisches System	

A. + S. + K. + hämol. Syst. = Ausbleiben der Hämolyse: positiver Ausfall des Wassermann'schen Versuchs.

A. + S. K. + häm. Syst. = Eintritt der Hämolyse: negativer Ausfall des Wassermann'schen Versuchs.

	Antigen	zu untersuchendes Patienten-Serum	Komplement s. o.	hämolytisches System s. o.		Endergebnis z. B.
	0,2 ccm	0,2 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	1,0 ccm	+ + + = Wassermann stark positiv = starke Hemmung der Hämolyse
	0,2 "	0,4 "	"	"	"	+ + + = dito = dito
	0,4 "	0,2 "	"	"	"	+ + + = dito = dito
	0,4 "	0,4 "	"	"	"	+ + + = dito = dito
Kontrollen: Serum und Antigen 0,5 ccm		—	"	"	"	— = Wassermann negativ = Hämolyse
	—	0,5 ccm	"	"	"	— = dito = dito
Kontrolle der Wirksamkeit des Antigens. Komplementbindung mit sicher luetischem Serum,	0,2	0,2 (Luetiker-Serum)	"	"	"	+ + + = Wassermann stark positiv = starke Hemmung der Hämolyse
	0,2	0,2 (Luetiker-Serum)	"	"	"	+ + + = dito = dito
Ausbleiben der Komplementbindung mit normalem Serum	0,2	0,2 (Serum v. normalen Menschen)	"	"	"	— = Wassermann negativ = Hämolyse
	0,2	0,2 (Serum v. normalen Menschen)	"	"	"	— = dito = dito

Fehlen die Reaktionsstoffe, so wird das Komplement nicht gebunden[1]), die Hämolyse tritt ein, die Wassermann'sche Reaktion ist negativ.

Die Theorie der Komplementbindungsreaktion auf Syphilis.

Die Theorie der Komplementbindungsreaktion war so ausgedacht, daß der spezifische Reaktionsstoff im Serum des Syphilitikers mit dem Syphilisvirus zusammen in eine Reaktion tritt, bei der das Komplement gebunden wird. Diese Theorie war so lange die herrschende, als man als Antigen die Leberextrakte von syphilitischen Foeten benutzte. Man wurde an der Spezifizität der Komplementbindung stutzig, als es sich zeigte, daß man mit anderen Extrakten von Organen, speziell Herzextrakten, ebenfalls die Komplementbindung bekommen konnte.

Nach Much[2]) ist daher die Luesreaktion durch die Komplementbindung ein nicht spezifischer Vorgang. Er erklärt sie für eine kolloidale Fällungsreaktion zwischen gewissen lezithinartigen Kolloiden des Extraktes und den Globulinen des Serums. Die Globuline haben im Luesserum (und im Serum bestimmter anderer Krankheiten) eine größere Labilität und verursachen dadurch eine größere Fällungszone.

Klausner-sche Luesprobe.

Ebenfalls mit den Globulinen und zwar mit ihrer Vermehrung hängt der Ausfall der Klausner'schen Luesprobe zusammen, die bekanntlich darin besteht, daß man das zu untersuchende Serum mit destilliertem Wasser überschichtet, und an der Berührungsstelle eine Trübung von ausfallendem Globulin entsteht.

Es ist eine der am längsten bekannten Tatsachen der Immunitätslehre, daß bei gewissen Infektionskrankheiten die Globuline vermehrt sind.

Die Spezifizität der Komplementbindung.

Ob die Komplementbindung bei Syphilis als eine spezifische Bindung angesehen werden kann, ist nach diesen Feststellungen zweifelhaft geworden. Wohl betont Wassermann, daß Leberextrakte von syphilitischen Foeten noch heute das beste Antigen darstellen und daß man die Herz-

[1]) Falls die Kontrollen befriedigend ausfallen, was die Voraussetzung für alle Schlußfolgerungen aus der Wassermann'schen Versuchsanordnung ist.

[2]) Med. Klinik 1909.

extrakte nur darum zulassen müsse, weil die Extrakte von syphilitischer Foetusleber nicht in genügender Menge vorhanden sind, um den vorhandenen Bedarf an Antigen zu decken. Das ändert aber nichts an der Tatsache, daß ein Herzextrakt (von einem normalen Individuum stammend) in 95—99 % ganz analoge Resultate gibt, wie ein Extrakt aus syphilitischer Foetusleber.

Die Theorie, auf welche die große Entdeckung aufgebaut war, ja die allein zu ihr geführt hat, ist zur Zeit erschüttert, ja vielleicht nicht mehr haltbar. Am weitesten in dieser Beziehung ging Verfasser, der auf Grund von Komplementbindungsversuchen mit Tuberkulin als Antigen zu dem Schlusse kam: Die Komplementbindung ist eine Infektionsreaktion und ihr praktischer Wert beruht darauf, daß die Syphilis nicht leicht mit einer anderen Infektionskrankheit verwechselt werden kann.

An Stelle der Theorie ist die Empirie, eine reiche klinische Erfahrung getreten; der praktische Wert der Wassermann'schen Reaktion ist dabei der gleiche geblieben, denn es hat sich gezeigt, daß bei keiner anderen in Betracht kommenden Infektionskrankheit die Wassermann'sche Reaktion positiv ausfällt, falls man die gegebene Technik aufs genaueste innehält.

So stellt die Wassermann'sche Reaktion ein Phänomen dar, auf dessen diagnostische Nutzbarmachung wohl nicht mehr verzichtet werden wird.

Die Benutzung der Komplementbindungsmethode für die Diagnose anderer Infektionskrankheiten.

Es kann uns nicht Wunder nehmen, daß man versuchte, eine Methode, die so vom Erfolg begünstigt war, wie die Wassermann'sche Syphilisreaktion, auf andere Infektionskrankheiten zu übertragen. Eine allgemeine Anerkennung hat sich bisher keine zu erringen gewußt, so daß ihnen eine praktische Bedeutung bisher nicht zuzuerkennen ist.

Die Komplementbindung in ihrer diagnostischen Bedeutung bei Tuberkulose.

Besondere Erwähnung verdient nur die Anwendung der Komplementbindungsmethode auf die Diagnose der Tuberkulose. Eine große Reihe von Autoren hat sich mit diesen Untersuchungen befaßt. Marmorek, der vor kurzem die Welt — und nicht nur die medizinische — mit der Nachricht über-

raschte, daß er ein neues Diagnostikum auf Tuberkulose gefunden habe, hatte auch nichts weiter getan, als die Komplementbindungsmethode auf die Tuberkulose anzuwenden. Bei dieser Gelegenheit erklärte Wassermann, daß der Komplementbindungsreaktion bei der Tuberkulose eine praktische Bedeutung nicht zukomme, schon aus dem Grunde nicht, weil die noch zu besprechenden biologischen Methoden allen Anforderungen genügen, die man nur an sie zu stellen berechtigt ist.

Darum hat die Komplementbindungsmethode aber doch auch in der Tuberkuloseforschung einen recht beträchtlichen wissenschaftlichen Wert und ihre Resultate geben uns recht schätzenswerte Anhaltspunkte für die Deutung der Befunde, die man mit den biologischen Methoden der Tuberkulindiagnose bekommt.

Wassermann benutzte Tuberkulin als Antigen und nahm infolgedessen an, daß mit Tuberkulin in Reaktionskontakt tretende Stoffe nur im Serum solcher Individuen vorhanden sein könnten, welche längere Zeit mit Tuberkulininjektionen behandelt worden waren. Seine Versuche fielen auch in diesem Sinne aus. Verfasser vertrat zuerst die Anschauung, daß sämtliche Tuberkelbazillenderivate einheitlicher Natur und von ähnlicher Wirkung seien. Dementsprechend fanden eine große Anzahl von Autoren Tuberkulinantikörper im Serum von Tuberkulösen, die zwar unter der Wirkung der von ihrem tuberkulösen Herde zur Resorption kommenden Stoffe stehen, aber niemals mit Tuberkulininjektionen behandelt worden sind.

Im einzelnen differieren die Angaben etwas, wohl nach der gewählten Technik und dem benutzten Antigen. Im allgemeinen werden die „Antikörper“ häufiger bei fortgeschrittenen Stadien gefunden als bei Initialfällen; doch liegen Untersuchungen vor, die nicht anzuzweifeln sind: daß positive Komplementbindungen bei ausgeheilten oder inaktiven Tuberkulosen zur Beobachtung kommen.

Aus seinen Untersuchungen zog Wassermann folgende Schlüsse:

1. Im tuberkulösen Herde finden sich Rezeptoren für Tuberkulin. Die Tuberkulinreaktion (Fieber und Herderscheinungen) kommen zu Stande, wenn Tuberkulin an die Rezeptoren des Herdes gelangt.

2. Werden solche Rezeptoren abgestoßen und kreisen frei im Blut, so verbinden sie sich mit dem injizierten Tuberkulin; sie wirken so ähnlich wie Antitoxine und lassen das Tuberkulin nicht an den Krankheitsherd treten. Sie „blockieren" den Herd und lassen kein Tuberkulin herantreten. Und diese Immunität tritt besonders (oder nur) dann ein, wenn durch Behandlung mit steigenden Tuberkulindosen eine „Immunisierung durch Abstoßung derartiger Rezeptoren" zu Stande gekommen ist.

Meine Untersuchungen erkennen an, daß die Herdreaktion zu Stande kommt, wenn Tuberkulin an die Rezeptoren des Krankheitsherdes gelangt. Doch weisen sie darauf hin, daß das Antituberkulin ein Ambozeptor ist und darum kann nicht, wie Wassermann meint, die Tuberulinreaktion ausbleiben, wenn diese Ambozeptoren im Blute kreisen. Eine Tuberkulinreaktion, d. h. Fieber und Reaktion am Krankheitsherd, bleibt aus, wenn das injizierte Tuberkulin an sessile Rezeptoren z. B. im Bindegewebe verankert wird.

Ist die Einführung von Antigenen z. B. von Tuberkulin bei Mensch und Tier als eine serumdiagnostische Methode anzusehen?

Bei der Tuberkulindiagnostik und bei einer Reihe anderer Methoden wird nicht das Serum des Patienten untersucht, sondern es werden Gifte wie das Tuberkulin usw. dem Organismus einverleibt. Diese Einführung von Tuberkulin stellt aber doch eine serumdiagnostische Methode dar.

Es widerspricht dies anscheinend den Tatsachen, aber die Reaktion auf die Einverleibung des Antigens gibt Auskunft über die Eigenschaften des Serums.

Wir wissen (vgl. Abschnitt Bakteriolysine), daß wir gegenüber gewissen Bakterien (Typhus, Cholera) durch direkte Beobachtung der Bakterienauflösung das Vorhandensein von Bakteriolysinen im Serum feststellen können. Wir wissen weiter, daß gegenüber anderen Bakterien, z. B. Streptokokken, die direkte Beobachtung der Bakteriolyse auf Schwierigkeiten stößt und daß wir zur Feststellung analoger Reaktionsstoffe im Blutserum wie (sie beim Typhus die Bakteriolysine darstellen), auf andere, mehr indirekte Methoden angewiesen sind. Durch Vergleich der Bakteriolyse mit diesen indirekten Methoden läßt sich zeigen, daß diese die-

selben Stoffe nachweisen, wie sie bei der Bakteriolyse direkt in Wirkung treten. Es führen so die vergleichenden Versuche bei den Bakterien, bei denen auch das Vorhandensein bakteriolytischer Immunkörper direkt durch Bakteriolyse zu beobachten ist, zu dem wichtigen Ergebnis, daß die durch die Komplementbindungsmethode, die Opsoninmethode und durch die biologische Reaktion nachweisbaren Antikörper identisch sind und daß diese Antikörper Lysine sind, resp. Stoffe, welche mit den Lysinen in nächster Verwandtschaft stehen.

Es wäre somit eine der fundamentalsten Tatsachen der Immunitätslehre festgestellt, daß die Stoffe, welche entstehen, wenn Bakterien, körperfremde Zellen, ja körperfremdes Eiweiß im weitesten Sinne einem Organismus einverleibt werden, Lysine sind.

Ich habe mich seit vielen Jahren bemüht, diesem Gesetze zur Anerkennung zu verhelfen, nachdem mir die experimentellen Tatsachen [1]) die Überzeugung beigebracht hatten, daß ein solches Gesetz das Fundament der Immunitätslehre darstellt, dem sogar das große Grundgesetz, daß die Einverleibung einer jeden körperfremden Eiweißsubstanz zur Überempfindlichkeit führt, subordiniert ist.

Die einzelnen Methoden sind aber nicht gleichwertig zur Austitrierung typischer Antikörper; am einwandfreiesten und empfindlichsten zum Nachweise bakteriolytischer Antikörper ist der Pfeiffer'sche Versuch, der noch viel geringere Mengen an Bakteriolysinen anzeigen würde, wenn man zur Austitrierung nicht die zehnfach (wie es Pfeiffer vorschreibt), sondern die einfach tödliche Bakteriendosis verwenden würde.

Sehr feine Ausschläge gibt für den Nachweis dieser Stoffe auch die Opsoninbestimmung; ihr überlegen ist jedoch unbedingt der biologische Nachweis des Vorhandenseins lytischer Stoffe im Blutserum der betreffenden Patienten durch direkte Einverleibung des Antigens, z. B. des Tuberkulins, in den Tier- oder Menschenkörper selbst. Da nun die Einverleibung des Antigens nichts anderes bezweckt, als die Frage nach dem Vorhandensein solcher Stoffe im Blutserum des Patienten zu

---

[1]) Vgl. Das „Heufieber“ und „Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität“.

lösen, so ist auch die Einverleibung von Antigen eine zwar indirekte, aber unbedingt eine serodiagnostische Methode.

DieEinführung von Antigenen als biologische serodiagnostischeMethode.

Diese serumdiagnostischen Methoden haben eine Reihe von Vorzügen, so daß man mit Recht seit der Einführung dieser wahrhaft biologischen Methoden eine neue Ära der Diagnostik herleitet. Denn diese Serodiagnostik ist keine Laboratoriumsmethode, welche die Klinik von ihrer Handhabung ausschließt, sondern die Frage nach dem Vorhandensein von bestimmten Stoffen im Serum wird durch Einverleibung eines überall käuflichen Antigens am Patienten selbst gestellt und in kürzester Zeit am Patienten selbst beantwortet. Diese Methoden bieten keine Schwierigkeiten, welche den praktischen Arzt verhindern würden, dieselben in Anwendung zu ziehen. Erst seit wir diese Methoden besitzen, können wir von einer Serodiagnostik in der Hand des Praktikers sprechen: die im Zeitraum weniger Monate erzielten praktischen Erfolge lassen eine weitere große Entwicklung der neuen Disziplin voraussehen.

Serodiagnostik in vivo. Pollenprobe bei Heufieber.

Wenn auch über diese Frage diskutiert wird, erscheint es unzweifelhaft, daß die erste Serodiagnostik in vivo bei dem Heufieber zur Anwendung gelangt ist; von Blackley bis Dunbar allerdings in unbewußter Weise, da diese Autoren eine einfache Gift(Toxin-)wirkung vor sich zu haben glaubten. In Wirklichkeit handelt es sich aber beim Polleneiweiß um einen Stoff, ähnlich wie das Tuberkulin, auf das ein Teil der Menschen reagiert und zwar der Teil der Menschen, welcher die Eigenschaft hat, aus dem an sich ungiftigen Stoff giftig wirkende Substanzen in Freiheit zu setzen. Also solche Menschen, die, wie ich dies ausdrücke, lytische Antikörper, lytische Reaktionsstoffe gegenüber der Pollensubstanz besitzen. Das Eintreten einer Reaktion auf Polleneiweiß ist für mich das Zeichen für das Vorhandensein dieser Lysine. Daß dieser Methode eine eminent diagnostische und somit praktische Bedeutung zukommt, sei nebenbei erwähnt. Interessenten seien auf die spezielle Monographie[1]) verwiesen.

Antikörper bei Revaccination.

Danach prüfte Pirquet die bei der Revaccination auftretenden Erscheinungen, aus denen der Schluß zu ziehen ist, daß im Serum des Vaccinierten Stoffe vorhanden sind, welche

[1]) Das Heufieber, Lehmann, München 1906.

den gegenüber der Erstimpfung veränderten Reaktionsablauf bedingen. Es läßt sich aus dem veränderten Ablauf der Affektion ein diagnostischer Schluß auf eine vorhergegangene Vaccination (oder durchgemachte Variolaerkrankung) ziehen. Diese Beobachtungen, deren praktischer diagnostischer Wert nicht bedeutend ist, werden angeführt, weil sie Pirquet dazu zwangen, im Gegensatz zu seiner eigenen bei der Serumkrankheit vertretenen Theorie (vgl. Abschnitt Überempfindlichkeit) sich der bei Besprechung des Heufiebers skizzierten lytischen Theorie zu nähern.

Pollenprobe als Antigen bei Tuberkulose, Kutanreaktion usw.

Die größte praktische Bedeutung hat die serodiagnostische Methode, welche Tuberkulin als Antigen benutzt. Das Wesen der Reaktion wird dadurch nicht tangiert, auf welche Weise das Antigen einverleibt wird, ob subkutan (Koch'sche Methode) oder intrakutan (Escherich'sche Methode). Die anderen Einverleibungsmethoden, speziell die Pirquet'sche kutane und die Wolff-Eisner'sche konjunktivale bieten in dieser Richtung nichts prinzipiell Neues. Aus dem Ablauf der verschiedenen Tuberkulinreaktionen zog Verfasser den Schluß, daß bei den auf Tuberkulin Reagierenden im Serum Stoffe vorhanden sein müssen, welche aus dem an sich blanden, d. h. ungiftigen Tuberkulin Reaktion auslösende Stoffe in Freiheit setzen. Diese Auffassung gibt für eine Reihe neuerer, sowie auch älterer, zusammenhangslos in der Literatur zerstreuter Befunde Versuche über Tuberkuloseimmunität betreffend, eine ungezwungene, ja die einzige Erklärung.

Diese lytische Theorie ist so aus den beobachteten Tatsachen heraus entwickelt, daß sie schon jetzt als ganz selbstverständlich erscheint. Wer aber die zahllosen vorhandenen Theorien der Tuberkulinwirkung an seinem geistigen Auge vorüberziehen läßt, wird den Fortschritt ermessen, der darin liegt, wenn jetzt nachgewiesen ist, daß das Eintreten der Tuberkulinreaktion von dem Vorhandensein von Lysinen abhängig ist. Ganz abgesehen von der Bedeutung der Feststellung, daß auch die Tuberkuloseinfektion und die Tuberkuloseimmunität — die trotz der aufgewendeten Arbeit von Tausenden von Autoren bisher das unzugänglichste und ungeklärteste Gebiet geblieben ist — ebenfalls dem großen allgewaltigen Grundgesetze folgt, daß die Einverleibung körperfremder Eiweißsubstanz und die Bildung von Reaktionsstoffen (und zwar von

solchen lytischer Art) zur Folge hat, ein Grundgesetz, das für die Biologie von gar nicht zu überschätzender fundamentalster Bedeutung ist.

Jede Tuberkulinreaktion weist, wie wir gesehen haben, auf das Vorhandensein von Lysinen im Serum des Reagierenden hin. Und trotzdem kommt den einzelnen Reaktionen eine verschiedene diagnostische Bedeutung zu. Die Ursachen des verschiedenen Ausfalls der einzelnen Tuberkulinreaktionen liegt (nach meiner Ansicht) in quantitativen Verhältnissen begründet: also darin, daß die im Serum vorhandenen Stoffe je nach der Zuführung des Antigen einmal schon in geringerer, ein anderes Mal erst in größerer Menge eine Reaktion auslösen. Auf diese, noch nicht in allen Details geklärten Vorgänge kann hier nicht näher eingegangen werden, es seien nur die praktisch bedeutsamsten gesicherten Schlußfolgerungen zusammengestellt.

Kutane und subkutane Tuberkulinproben.

Bei subkutaner (Koch'scher), kutaner (Pirquet) und intrakutaner Einverleibung reagieren neben Individuen mit aktiver Tuberkulose auch solche mit inaktiver und ausgeheilter Tuberkulose. Bei subkutaner Einverleibung gilt dies besonders für Reaktionen auf die wiederholte (subkutane) Einverleibung von Tuberkulin, die bisher widerspruchslos diagnostisch in Anwendung gezogen wurde. Dagegen spricht Reaktion nach der ersten subkutanen Einverleibung von Tuberkulin für das Vorhandensein einer aktiven Tuberkulose.

Konjunktivale Tuberkulinprobe.

Ebenso und noch sicherer deutet eine positive Reaktion nach der konjunktivalen Einverleibung einer 1—3proz. Alttuberkulinlösung auf das Vorhandensein einer aktiven Tuberkulose hin. Die Methode hat vor der subkutanen Tuberkulininjektion den Vorzug, daß bei Einhaltung der Kontraindikationen (Vermeidung von Reïnstillationen, spez. von Einträufelungen in kranke oder tuberkulöse Augen, resp. in Augen, die früher an Tuberkulose oder Skrophulose gelitten haben) jede Möglichkeit einer Gefährdung oder Schädigung ausgeschlossen ist.

Es kann bei Tuberkulösen die Reaktionsfähigkeit gegen Tuberkulin spontan erlöschen; es ist dies ein signum pessimi ominis.[1])

---

[1]) Man könnte geneigt sein, dieses Fehlen der Reaktion auf das Fehlen von Lysinen zu beziehen. Doch sind nach meinen Versuchen — auch nach dem Ergebnis der Komplementbindungsversuche — auch bei diesen Tuberkulösen, die nega-

Prognostische Bedeutung des Ausfalls der Tuberkulinproben.

Aber auch wo eine Reaktionsfähigkeit des Körpers gegen Tuberkulin vorhanden ist, kann die Reaktion des Körpers auf die unter die Wirkung der Lysine freiwerdenden Giftstoffe eine verschiedenartige sein. Im Prinzip folgt sie den Gesetzen, welche die Einverleibung körperfremder Eiweißsubstanzen beherrschen; stellt sich also unter dem Bilde der Überempfindlichkeitsphänomene dar. Es kann in der Reaktion des Körpers auf Tuberkelbazillenderivate das entzündliche Moment der Reaktion überwiegen (exsudative Form der Tuberkulinreaktion) oder es kann die Bindegewebsbildung in den Vordergrund rücken (produktive oder infiltrative Form der Tuberkulinreaktion), die als sogenannte Dauerreaktion nach kutaner. Da bei der vollkommenen oder relativen Ausheilung tuberkulöser Herde die Abkapselung durch Bindegewebe die ausschlaggebende Rolle spielt, ist es verständlich, daß die Reaktionsform der produktiven Entzündung die günstigste Prognose involviert.

Infolge der großen praktischen Bedeutung, welche der Prognosenstellung bei der Tuberkulose auf Grund der Beobachtung der Reaktionsart des Körpers gegenüber Tuberkelbazillenprodukten zukommt, seien die Erfahrungen kurz mitgeteilt, die nach meiner Anschauung als gesichert gelten können. In immer größerer Zahl werden jetzt Stimmen laut, welche die große prognostische Bedeutung dieser Methoden anerkennen; und ich war von Anfang an dieses Ausgangs der Polemik darum so gewiß, weil uns ja die Beobachtung der Tuberkulinreaktion anzeigt, in welcher Weise der Körper auf Tuberkelbazillenprodukte reagiert. In der Beobachtung dieser Reaktionen haben wir also ein direktes Mittel (und zwar das einzige bisher bekannte), um uns ein Urteil zu bilden, wie auch am Krankheitsherd der Körper auf Tuberkelbazillengifte reagiert.

Zusammenfassung der prognostischen Schlußfolgerungen aus dem Ablauf der Tuberkulinreaktionen.

Die positive Konjunktivalreaktion zeigt das Vorhandensein aktiver Tuberkulose an. Wenn auch das Vorhandensein aktiver

---

tive Tuberkulinreaktionen aufweisen, die Lysine vorhanden; nur hat der Körper die Eigenschaft verloren, auf das Freiwerden der Gifte mit einer Reaktion zu antworten. Die von mir sogenannte Schnell- und Schwachreaktion ist eine Etappe des Körpers auf dem Wege zum völligen Verlust der Reaktionsfähigkeit. Anders ist der Verlust der Reaktionsfähigkeit nach Tuberkulinkuren zu beurteilen. Es sei hier auf meinen Aufsatz Tuberkulose im Handbuch der Serotherapie München 1910 verwiesen.

Tuberkulose niemals bei dem Ernst dieses Krankheitsprozesses gestattet, direkt eine günstige Prognose zu stellen, so ist doch — ceteris paribus — eine starke Konjunktivalreaktion prognostisch günstiger als eine fehlende oder schwache (wenn das Vorhandensein einer Tuberkulose nachgewiesen ist, da sonst ja eine negative Konjunktivalreaktion das Fehlen von aktiver Tuberkulose bedeutet).

Die gleiche Bedeutung kommt der sogenannten kutanen Normalreaktion zu, worunter ich eine Kutanreaktion verstehe, die nach kutaner Impfung mit 25proz. Tuberkulin 3—4 Tage bestehen bleibt.

Bei klinisch absolut gesicherter Tuberkulose (um eine Tuberkulose als gesichert zu betrachten, ist möglichst der Tuberkelbazillennachweis zu fordern) kommt der fehlenden Konjunktivalreaktion auf Tuberkulin eine ungünstige prognostische Bedeutung zu. Das gleiche gilt von einer negativen Kutanreaktion und von der schnell ablaufenden Form der Kutanreaktion, die wir als Schnellreaktion bezeichnet haben. Diese ungünstige Bedeutung des Fehlens einer Kutanreaktion ist selbst dann vorhanden, wenn die Konjunktivalreaktion positiv ausgefallen war. (Schon hieraus geht zur Genüge hervor, daß es Fälle gibt, in denen der positive Ausfall einer Konjunktivalreaktion nicht auf eine günstige Prognose schließen läßt.)

Die bei Kutanimpfung auftretende Dauerreaktion findet sich: entweder bei klinisch Gesunden oder bei Individuen, bei denen die Tuberkulose in Ausheilung begriffen ist oder schließlich auch bei solchen, bei denen zwar eine aktive Tuberkulose vorhanden ist, diese aber sich über Jahrzehnte hinzieht.

Ja nach dem vorliegenden klinischen Bilde ist die Prognose quoad vitam et sanationem anders zu stellen; in jedem Falle aber ist die prognostische Bedeutung der Dauerreaktion ad bonum vergens.

Die indirekte Methode der Serumdiagnostik aus Reaktionen, die auf Einverleibung eines Antigens eintreten, ist natürlich nur dann verwendbar, wenn nicht schon im Serum des Gesunden Stoffe vorhanden sind, welche bewirken, daß die Einverleibung des Antigens zu einer Reaktion führt.

Nun wissen wir seit langem durch den Pfeiffer'schen Versuch, daß z. B. gegenüber Typhus- und Cholerabazillen

schon beim Gesunden Bakteriolysine vorhanden sind, und zwar mit solcher Konstanz, daß die Ansicht Berechtigung hat, daß der Immunitätszustand nur eine quantitative Steigerung eines normalerweise schon vorhandenen Zustandes bedeutet. Diese Feststellungen erklären es, daß infolge dieser schon normalerweise vorhandenen Bakteriolysine auch beim Gesunden auf die Einverleibung von Typhus- oder Choleraantigen eine Reaktion zu Stande kommen kann. Eine solche Reaktion gestattet unter diesen Umständen natürlich nicht, einen Schluß auf eine unter dem Einfluß einer Infektion erfolgte Veränderung des Serums zu ziehen. An dieser prinzipiellen Schwierigkeit scheiterte die mit so großer Begeisterung aufgenommene Chantemesse'sche Ophthalmodiagnose des Typhus. Für die Einverleibung eines Antigens zu diagnostischen Zwecken liegen bei der Tuberkulose ganz exzeptionell günstige Verhältnisse vor: Der Tuberkelbacillus und seine Derivate setzen lytischen Einwirkungen einen so großen Widerstand entgegen, daß es als ausgeschlossen betrachtet werden kann, daß schon die normalerweise vorhandenen Lysine mit Tuberkulin eine Reaktion zustande zu bringen vermögen. All die Tausende von Beobachtungen, die über die Anwendung von Tuberkulin vorliegen, zeigen, daß tatsächlich beim Gesunden (Mensch und Tier) eine Reaktion auf Tuberkulin nicht vorkommt, und daß, wenn auch normalerweise ebenso wie gegenüber Typhusbazillen, lytische Stoffe vorhanden sein sollten, diese doch nicht genügen, um eine Reaktion mit Tuberkulin hervorzubringen.

Praktische Bedeutung der indirekten serodiagnostischen Methoden.

Sollte somit die indirekte serodiagnostische Methode der Antigeneinverleibung auch auf Revaccination, Heufieber und Tuberkulose beschränkt bleiben müssen, so ist die praktisch-medizinische Bedeutung dieser Methoden doch eine immens große, daß sie an Bedeutung von allen vorhandenen serodiagnostischen Methoden nur von der Wassermannschen Syphilisreaktion erreicht werden; von dem heuristischen Wert, von den neuen Bahnen, welche die Methoden uns zur Klärung der schwierigsten Immunitätsprobleme gewiesen, ganz zu schweigen. Aber es besteht die berechtigte Hoffnung, daß diese Methodik noch nicht am Ende ihrer Anwendbarkeit angelangt ist. Schon jetzt steht fest, daß die gleichen Methoden bei der Erkennung der Rindertuberkulose

mit größtem Erfolge Verwendung finden kann, und daß weiter die so schwierige Diagnose des Rotzes (Malleus) durch sie eine große Erleichterung erfährt.

Möglichkeit der Übertragung auf die Syphilisdiagnose.

Vor allem aber hat es den Anschein, als ob sich die Methodik der Antigeneinverleibung auf die Diagnostik der Syphilis wird anwenden lassen, welche vor der Wassermann'schen Reaktion die geschilderten Vorzüge, speziell ihre große Einfachheit besitzen würde. Diese Hoffnung gründet sich auf die Beobachtung, daß der Syphilitiker auf die Einverleibung von Syphilisextrakt, also eines Antigens, eine Reaktion zeigt, die sich von der des Nichtsyphilitikers so prinzipiell unterscheidet, daß eine Verwechslung ausgeschlossen ist. Um diese Methode der Reaktionsanstellung am Lebenden für die Syphilisdiagnostik verwenden zu können, handelt es sich jetzt nur noch darum, ein Antigen zu gewinnen, das bei gleicher Wirksamkeit für den Nichtsyphilitiker keine Gefahren bietet, also kurz gesagt: einen syphilitischen Extrakt zu gewinnen, der so sicher abgetötet ist, daß er nicht mehr infektiös ist, und andererseits doch so vorsichtig abgetötet ist, daß seine Wirksamkeit keinen Schaden gelitten hat.[1])

Wir haben im Anfang dieses Kapitels davon gesprochen, daß die Komplementablenkungsmethode im Prinzip ebenso wie die vitale Methode der Antigeneinverleibung auf das Vorhandensein von lytischen Immunkörpern hinweist. Und tatsächlich ist es auch mit Hilfe der Wassermann'schen Methodik möglich, bei Tuberkulösen zu analogen Resultaten zu kommen, wie mit den vitalen Antigenreaktionen. Aber trotzdem ist die Komplementbindung keine Konkurrenzmethode für die vitalen Antigenreaktionen. Von der technischen Einfachheit der letzteren Methodik ganz abgesehen, stellen sie ein Instrument dar, das viel feinerer Modulationen fähig ist, und dem Kliniker eine viel feinere Abstimmung bei der diagnostischen Verwertung gestattet. Denn die Komplementbindungsmethode gibt nur dann ein positives Resultat, wenn die Reaktionsstoffe im Serum in verhältnismäßig großer Menge vorhanden sind. Hieraus erklärt es sich, daß garnicht so selten bei sicher Syphilitischen negative Reaktionen bei der Komple-

---

[1]) Neisser (Berl. med. Ges. 1908) behauptete, einen solchen Extrakt gefunden zu haben, doch hat er seitdem hierüber nichts mehr mitgeteilt.

mentbindung beobachtet werden, besonders dann, wenn in initialen Fällen die Reaktionsstoffe **noch** nicht so reichlich, oder bei alten Fällen **nicht mehr** so reichlich im Serum vorhanden sind. Nur unter der Voraussetzung, daß die Komplementbindungsmethode bei kleinen Mengen von nachzuweisenden Reaktionsstoffen versagt, läßt es sich erklären, daß Wassermann zuerst die Behauptung aufstellen konnte, die Reaktionsstoffe seien nur bei mit Tuberkulin behandelten Tuberkulösen vorhanden: eine Behauptung, welche die jetzt von mir erwiesene Unität der Tuberkelbazillengifte von vornherein zu widerlegen schien. Aber sehr bald zeigte es sich, daß die Komplementbindungsmethode doch mit den vitalen Antigenreaktionen dem Wesen nach identische Resultate lieferte, allein mit dem Unterschiede, daß geringe Mengen der Reaktionsstoffe durch Komplementbindung nicht nachzuweisen sind. Übereinstimmende Untersuchungen verschiedenster Autoren, denen auch von Wassermann jetzt kein Widerspruch mehr entgegengesetzt wird, erbrachten den Beweis, daß außer bei mit Tuberkulin behandelten Individuen auch bei all denen eine positive Komplementbindung beobachtet wird, bei denen größere Mengen von Tuberkelbazillengiften resorbiert werden und auch eine größere Produktion von Reaktionsstoffen als Antwort des Körpers auf den Reiz zu erwarten ist.

Aus alledem geht hervor, daß die Komplementbindungsmethode ebenso wie die biologischen Antikörperreaktionen — das sind die Reaktionen, die auf die Einverleibung von Antigen eintreten — die gleichen lytischen Reaktionsstoffe anzeigen, daß aber die vitalen Antigenreaktionen eine viel größere Feinheit besitzen: eine Feinheit, welche die aller chemischen Methoden übertrifft, und den Nachweis von Mengen dieser Reaktionsstoffe im Serum noch gestattet, die sich jeder chemischen Analyse entziehen würden. Durch nichts kann die Bedeutung dieser biochemischen Methoden besser definiert werden, als wenn man sich diese Verhältnisse durch Vergleich mit den Grenzen der so hoch entwickelten chemischen Analyse klarlegt.

9. Vorlesung.

Vaccinationstherapie, Wirkungsweise der Vaccination. — Herstellung von Vaccinen. — Spezielle Anwendung der Vaccinationstherapie.

Die Vaccinationstherapie.

Die Vaccination wurde früher schon häufig zu Schutzimpfungszwecken angewandt; der Name „Vaccination" stammt ja bekanntlich von dem speziellen Fall der Kuhpockenimpfung, der erfolgreichsten Schutzimpfung, die wir trotz aller Fortschritte zur Zeit haben. Im allgemeinen bezeichnete man solche Vaccinationen früher als eine aktive Immunisierung. Man weiß schon lange, daß unter Umständen in Zeiten, in denen eine Epidemie herrschte, während einer gewissen Zeit die Geimpften zur Erkrankung disponiert waren, kannte also das, was Wright in seiner Sprache als „negative Phase" bezeichnet, und eben wegen dieser negativen Phase kombinierte man häufig mit der aktiven die passive Immunisierung (sogenannte Simultan-Immunisierung) und hatte so vereint die Vorteile der aktiven und passiven Immunisierung und vermied die Nachteile, die jedem dieser Verfahren einzeln anhingen. Mit diesen Vaccinationen erzielte man bei Typhus, Cholera, Pest Erfolge, aber diese waren nicht überwältigend, speziell bei den Krankheiten, die für den Menschen in Betracht kommen. Die Gründe für die Mißerfolge sind noch nicht ganz klar gelegt, jedoch ist in dieser Beziehung die Typhus-Ätiologie durchaus noch nicht geklärt; es wird wahrscheinlich auch bei diesen immunisierten Menschen für die Bakterien u. U. Gelegenheit vorhanden sein, sich an Stellen anzusiedeln und zu vermehren, wo sie vor den bakteriolytischen Kräften des Körpers geschützt sind.

Vor Wright wurde die Vaccination zu therapeutischen Zwecken wenig angewandt, denn ein Vaccin ist eine mehr

oder weniger modifizierte Giftsubstanz, und es erschien unzweckmäßig, dem schon im Kampfe mit diesen Substanzen befindlichen Körper noch weitere Giftsubstanzen zuzuführen.

Indikationen der Vaccinationstherapie.

Aber diese Überlegung ist nur cum grano salis richtig: es gibt chronische Infektionskrankheiten, die darum nicht zur Ausheilung kommen, weil der Körper sich nicht zu einer Reaktion aufrafft. Es scheint dies bei der Lepra z. B. der Fall zu sein; wir können aber auch bei Beispielen bleiben, die dem Praktischen näher liegen: auch bei der Tuberkulose kommen analoge Verhältnisse in Betracht. Bei gewissen Tuberkuloseformen, z. B. bei Erkrankungen der Haut, die durch Kontaktinfektion erworben sind, wie Lupus, Scrophuloderma u. a., kommt es aus dem eben erwähnten Grunde nicht zu einer Ausheilung; ich glaube, daß auch die anderen Tuberkuloseformen dadurch zu Stande kommen, daß die bakteriolytische Reaktion des Körpers zu langsam einsetzt und darum zu spät kommt, um die im Zentrum des Tuberkels sitzenden Tuberkelbazillen zu zerstören.

Wenn man mit mir das Tuberkulin nicht als ein von den Tuberkelbazillen sezerniertes Toxin, sondern als giftig wirkende Bazillenleibessubstanz ansieht, und die Wirkungsgleichheit sämtlicher „Tuberkuline“ annimmt, so hat man bei der Tuberkulose seit langem, seit der Koch'schen Entdeckung des Tuberkulins, Vaccinationstherapie geübt.[1])

Bedeutung der negativen Phase.

Wie schon oben bemerkt, weiß man seit langem, daß es bei Vaccinationen, d. h. bei Einverleibung von Bakteriensubstanz eine negative Phase gibt, die sich klinisch dadurch ausdrückt, daß die betr. Individuen der Infektion in stärkerem Maße ausgesetzt sind, als nicht vaccinierte; es war diese Feststellung ein gewichtiges Bedenken für eine weitere Ausbreitung der Vaccination überhaupt.

Der große Fortschritt, der durch Wrights und seiner Schule Arbeiten erzielt wurde, besteht nun darin, daß man für diese bisher unfaßbare negative Phase in der Opsoninmethode ein objektiv feststellbares Merkmal bekam. Fast nach jeder Vaccinierung tritt eine negative Phase auf; wird die Vaccinationsdosis größer gewählt, so ist die negative Phase intensiver und anhaltender. Es ist nun ein prinzipieller Fehler,

[1]) Auch Wright bezeichnet Tuberkulininjektionen als Vaccinationstherapie.

während einer negativen Phase eine neue Vaccination vorzunehmen, weil man eine Steigerung der Schutzkräfte zu erzielen sucht und auf diese Weise das Gegenteil des erstrebten Zieles herbeiführt (vgl. die Ausführungen auf S. 123, Anm.). Niemand sollte daher vaccinieren, d. h. zu Schutz- oder Heilzwecken Bakterien oder Bakterienprodukte einverleiben, der nicht gelernt hat, mit Hilfe opsonischer Versuche sich ein Bild von der Wirkungsweise der Einverleibung von Bakterienprodukten zu machen. Hier könnte man einen Begriff anwenden, der vor Gericht vielfach falsche Anwendung findet: wer solche differenten Stoffe anwendet, die unabhängig von der Dosis noch bei den einzelnen Individuen eine verschiedene Wirkung haben, ohne den Versuch gemacht zu haben, sich über die Art der Wirkung nach Möglichkeit zu informieren, begeht einen Kunstfehler.

In dieser Feststellung liegt durchaus keine Unterschätzung der der Opsonintechnik anhaftenden Schwächen und Fehler, über die ich mich an anderer Stelle geäußert habe; trotzdem kennen wir bisher keine andere Technik, welche das oben dargelegte Ziel ebenso zu erreichen gestattet.

Vaccinationstherapie ohne Bestimmung des opsonischen Index.

Gegen diese unsere Anschauung könnte man anführen, daß ganz neuerdings Wright selbst zur Anwendung der Vaccinationstherapie die Bestimmung des opsonischen Index nicht mehr für erforderlich erachtet und daß wir selbst a. a. O. ausgeführt haben, daß speziell bei der Tuberkulose der opsonische Index nichts anzeigt, was nicht aus der genauesten Beobachtung des klinischen Verlaufs unter Zuhilfenahme der Bestimmung der Tuberkulinempfindlichkeit mittels der vitalen Antigenreaktionen zu erschließen wäre. Unsere Betrachtung gilt aber zunächst nur für die Tuberkulose, und auch hier halten wir die Bestimmung des opsonischen Index für eine zwar mühevolle, aber wertvolle Kontrolle der klinischen Befundaufnahme und für ein überaus wertvolles Mittel, sich über die tiefgreifenden Wirkungen der Tuberkulinbehandlung ein Bild zu machen. Der Verzicht Wrights auf die Bestimmung des opsonischen Index erscheint im ersten Augenblick völlig unverständlich, wenn man bedenkt, daß die Bestimmung des opsonischen Index der wesentliche neue Faktor ist, den Wright in die alte Methodik einführte. Die Einverleibung von Bakterienprodukten zu therapeutischen Zwecken bezeich-

nete er mit dem Ausdruck, den wir diesem Kapitel vorangestellt haben, als Vaccinationstherapie. Es läßt sich diese Handlungsweise Wrights nur verstehen, wenn man in Betracht zieht, daß die Bestimmung des opsonischen Index infolge ihrer Schwierigkeit niemals Allgemeingut des Praktikers werden kann, und daß die von Wright aufgestellte Forderung der Bestimmung des opsonischen Index einer allgemeinen Einführung der Vaccinationstherapie im Wege stand; dies Moment muß für Wright ausschlaggebend gewesen sein, daß er im Widerspruch zu einer fast ein halbes Leben umfassenden Arbeit auf seine eigenen Postulate verzichtete.[1])

Es ist zuzugeben — wie wir es von Anfang an auch schon behauptet hatten — daß der in der Opsoninbestimmung Erfahrene auch ohne Kenntnis des Verlaufs der opsonischen Kurve Vaccinationstherapie ausüben kann. Wir halten aber an unserer Anschauung fest, daß für denjenigen, der Vaccine zu therapeutischen Zwecken anwenden will, die Kenntnis des Verlaufs opsonischer Kurven erst die Grundlage gibt, um später die Vaccination nach klinischen Gesichtspunkten leiten zu können. Wir sind daher nicht gesonnen, sofort auf das erste von Wright gegebene Signal zur Umkehr ebenfalls sofort zum Rückzug zu blasen, umsomehr, als diese Anordnung wie erwähnt im striktesten Gegensatz zu der bisherigen wissenschaftlichen Tätigkeit Wrights steht, und mit dieser auf keine Weise zu vereinigen ist. Daß Wright seine früheren Arbeiten noch nicht als veraltet ansieht, geht doch wohl daraus zur Genüge hervor, daß er gerade jetzt seine diesbezüglichen Arbeiten gesammelt in englischer und deutscher Sprache hat erscheinen lassen (G. Fischer, Jena).

Wenn die Einverleibung von Vaccinen in der Phase des Absinkens des opsonischen Index verboten ist und dies einen Hauptgrundsatz der Vaccinationstherapie, wie wir oben angegeben haben, darstellt, so ergibt sich aus dieser Kontraindikation auch eine Kontraindikation für alle Infektionskrankheiten, bei denen spontan, sagen wir, um nichts zu präjudizieren

---

[1]) Auch die Empfehlung von im Handel erhältlichen Vaccinen, die unter Aufsicht von Wright hergestellt sind, widerspricht der von Wright vertretenen Anschauung, daß möglichst jeder Kranke mit Vaccinen aus Bakterien zu behandeln ist, die aus den eigenen Krankheitsherden gewonnen sind (Autovaccinen).

„bakterielle Giftstoffe" in den Kreislauf gelangen. Damit ist von vornherein die Anwendungsmöglichkeit der Vaccinationstherapie für die Mehrzahl der akuten Infektionskrankheiten ausgeschlossen.[1])

Für die bisher übliche Form der Vaccinationstherapie gibt es im wesentlichen bisher nur zwei Indikationsgebiete: 1. akute und chronische Infektionen. Die akuten Infektionen eignen sich zur Vaccinationstherapie nur dann, wenn sie so lokalisiert sind, daß man annehmen kann, daß event. eine Ausheilung nicht erfolgt, weil die von dem lokalen Krankheitsherd in den Kreislauf gelangenden bakteriellen Stoffe nicht ausreichend sind, um die genügende Menge von Reaktionsstoffen (nach meiner Ansicht Bakteriolysine) in den Kreislauf zu bringen; es liegt diese Möglichkeit vor, z. B. bei Forunkulose, bei Akne, Favus, bei einer Reihe dermatologischer Affektionen, bei lokalisierten, speziell rezidivierenden Eiterungen, event. auch bei der Gonorrhoe und beim Erysipel. Die Erfolge, die bei isolierter Cholecystitis und Colicystitis mit Vaccinationstherapie erzielt wurden, lassen sich in gleicher Weise erklären. Wright nimmt noch des weiteren an, daß unter Umständen z. B. bei schlechten Zirkulationsverhältnissen die gebildeten Reaktionsstoffe nicht genügend mit dem Krankheitsherd in Berührung kommen. Bei den letzteren Krankheiten fehlen bisher jedoch noch exaktere Untersuchungen spez. über das Verhalten des opsonischen Index im Verlaufe dieser Affektionen.

Vaccinationstherapie bei akuten Infektionskrankheiten.

Bei der Mehrzahl der anderen hier nicht angeführten akuten Infektionskrankheiten wird man von einer Vaccinationstherapie keine besonderen Erfolge erwarten können. Ein spezielles Studium würde das Verhalten des opsonischen Index bei einer Vaccinationstherapie des Typhus erfordern. Beim Ulcus serpens, das eine lokale Pneumokokken-Infektion darstellt, würde aus den oben angeführten Gründen von einer Vaccinationstherapie unter Umständen ein Erfolg zu erwarten sein.

Vaccinationstherapie bei chronischen Infektionskrankheiten.

Günstiger liegen die Verhältnisse für die Anwendung der Vaccinationstherapie bei den chronischen Infektionskrankheiten.

---

[1]) Nur der kürzlich von mir erhobene Befund, daß sich im Hautbindegewebe durch eine vaccinationsartige Manipulation (durch intrakutane Injektion) sessile Rezeptoren erzeugen lassen, welche bakterielle Giftstoffe an sich zu binden und vom Zentralorgan fernzuhalten vermögen, gibt die Hoffnung auf eine weitere Anwendungsmöglichkeit einer etwas modifizierten Vaccinationstherapie auch bei akuten Infektionskrankheiten.

Bei der Lepra, bei der Actinomykose, beim Rotz, bei der chronischen Sepsis liegen trotz der ungeheuren Zahl von Arbeiten, die sich mit Opsoninstudien im allgemeinen befassen, keine verwertbaren Untersuchungen vor. Die Mehrzahl der Forscher hat sich dem Studium der Verhältnisse bei der Tuberkulose zugewandt, und hier findet die Vaccinationstherapie tatsächlich ein reiches Anwendungsgebiet. Zunächst kann man auf diese Weise die schon erwähnte lokale Tuberkulose, Lupusfälle usw. behandeln und kann ferner in Fällen, in denen eine relative Ausheilung des Herdes zu Stande gekommen ist, eine Sicherung vor einem Wiederaufflackern der Infektion dadurch herbeizuführen suchen, daß man den in solchen Fällen erfahrungsmäßig niedrigen opsonischen Index durch Vaccinationstherapie dauernd hochzuhalten versucht.

In der Mehrzahl der Fälle von aktiven Tuberkulosen hat dagegen die Vaccinationstherapie nach Wright'schen Grundsätzen keine Berechtigung, weil hier, wie u. a. neben klinischen Erscheinungen aus dem Schwanken des opsonischen Index zu ersehen ist, vom Herde aus dauernd schon zu große Mengen von Tuberkelbazillengiften in den Kreislauf gelangen und man durch Vaccination diese Mengen des in den Kreislauf gelangenden Tuberkulins nur noch steigern würde.[1] Tatsächlich geht auch konsequenterweise die Wright'sche Schule bei Tuberkulose nicht an eine Tuberkulin- resp. Vaccinationstherapie heran, bevor nicht durch fortgesetzte Bettruhe unter Vermeidung aller Bewegungen die Temperaturkurve und der opsonische Index seine Schwankungen eingestellt hat.

Autotuberkuline.

Rothschild glaubt neuerdings, daß sich sämtliche mangelnde Erfolge der Tuberkulintherapie darauf zurückführen lassen, daß man nicht Autotuberkuline zu den therapeutischen Injektionen verwendet hat. Es ist dies eine sehr naheliegende Anlehnung an die von Wright bei anderen Infektionskrankheiten benutzte Autovaccine. Es erscheint jedoch äußerst unwahrscheinlich, daß die hiermit zu erzielenden Erfolge so sehr viel glänzender sein werden — von der von mir angenommenen und wohl auch durch viele Beweise gestützten Gleich-

---

[1]) Etwas anders ist es, wenn man durch eine vaccinationsähnliche Technik lokale sessile Rezeptoren zu erzeugen sucht, welche Tuberkulin binden. Wenn auch unter Umständen die angewandte Technik eine sehr ähnliche ist, so ist trotzdem die von mir erstrebte bewußte Erzeugung sessiler Rezeptoren von einer Vaccinationstherapie im Sinne Wrights mit dem Ziele zur Erhöhung des opsonischen Index im Prinzip etwas Grundverschiedenes.

heit der Tuberkuline ganz abgesehen — schon aus dem Grunde nicht, weil bei Individuen, die sich spontan autotuberkulinisieren, durchaus kein besonders günstiger Verlauf zu beobachten ist; wäre das Autotuberkulin die erwähnte Panacee, so würde die Tuberkulose eine wenig zu fürchtende Krankheit sein, weil sie in dem Moment, wo sie aktiv wird, durch Autotuberkulinisierung spontan zur Heilung führen müßte.

In viel einfacherer Weise als von Rothschild wird die Autotuberkulintherapie schon seit längerer Zeit von englischen Autoren durchgeführt, welche die spontanen Tuberkulinschübe durch Verordnung von Ruhe und vorgeschriebener Bewegung unter Kontrolle des opsonischen Index in sehr feiner Weise dosieren.

Man könnte einwenden, daß die Autotuberkulinisierung nicht zum Ziel führt, weil die Tuberkulinschübe, wie ich die Autotuberkulinisation genannt habe, regellos erfolgen (sowohl zeitlich wie quantitativ), weil die negative Phase nicht beachtet wird usw. Aber hiermit würde man gleichzeitig zugeben, daß in allen fortgeschrittenen (fieberhaften) Fällen, die mit Tuberkulinschüben einhergehen, ein Erfolg der Vaccinationstherapie ausgeschlossen ist; andererseits muß man nach dem klinischen Bild (und auch nach dem Hochstand des opsonischen Index) annehmen, daß bei einer großen Reihe initialer Tuberkulosen die Tuberkulinresorption aus dem Herd im Sinne der Vaccinationstherapie erfolgt, ohne daß diese Fälle ganz besonders günstige Heilungschancen aufweisen.

Die Wirkung der Vaccination.

Kleine bakterielle Giftmengen wirken positiv chemotaktisch auf Leukozyten, große negativ chemotaktisch, kleine Giftmengen steigern die Temperatur, große bewirken Temperaturabfall, kleine steigern den Antitoxin- resp. Bakteriolysingehalt, große bewirken ebenfalls einen Abfall.

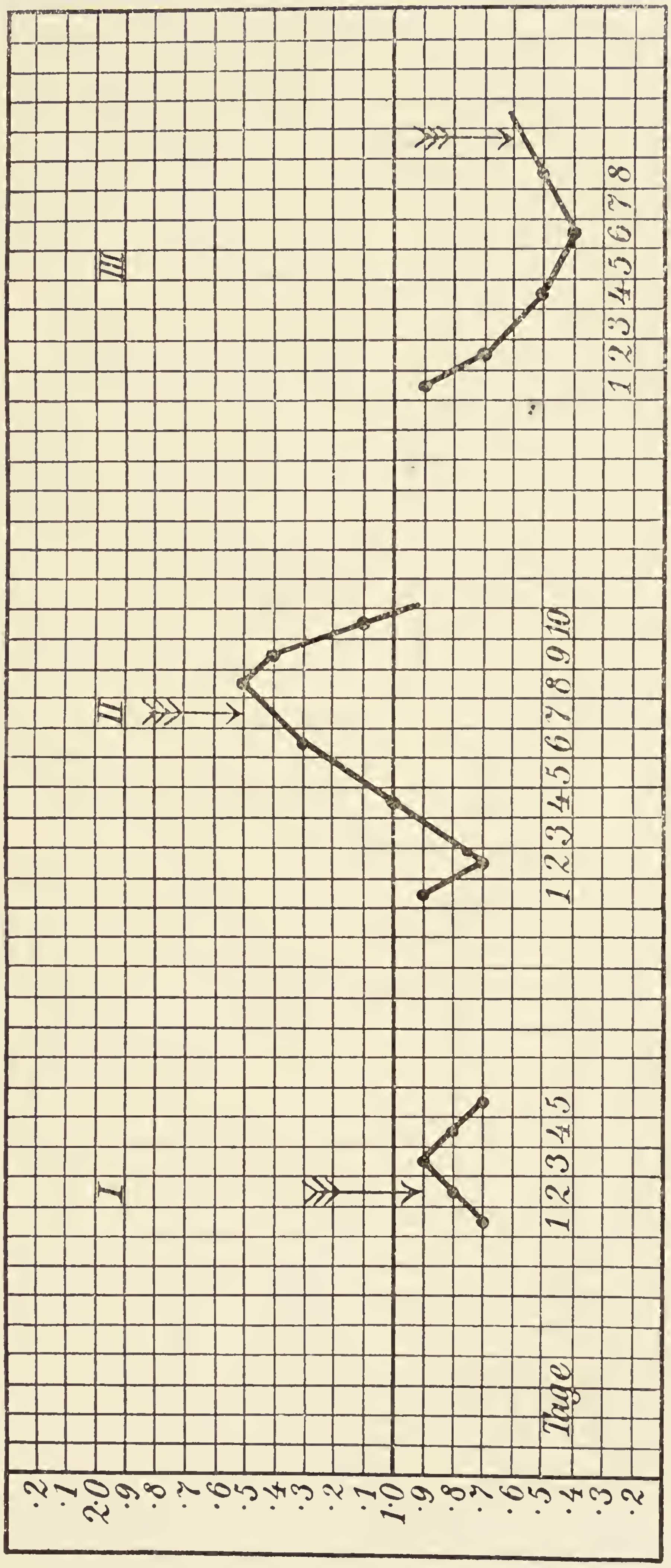
Ganz analoge Schlußfolgerungen ergeben sich aus den opsonischen Kurven, die sich kurz folgendermaßen zusammenfassen lassen:

Kleine Dosen von Bakteriensubstanz bewirken eine Steigerung des opsonischen Index.

Große Dosen von Bakteriensubstanz bewirken ein Fallen des opsonischen Index.

Im allgemeinen geht auch den Dosen, welche eine Steigerung des opsonischen Index bewirken, zuerst eine Verringerung

des Index, die sogenannte negative Phase voraus. Bei großen Dosen ist diese Verringerung sehr intensiv, und es resultiert



I. Verlauf der opsonischen Kurve nach einer sehr kleinen Vaccindosis.
II. Verlauf der opsonischen Kurve nach einer mittelgroßen Vaccindosis. Kurzes Absinken, dann starkes Ansteigen der Kurve. (Therapeutische Vaccindosis.)
III. Verlauf der opsonischen Kurve nach einer großen Vaccindosis. Absinken der Kurve.

Der ➳ bedeutet den Zeitpunkt, an dem am zweckmäßigsten eine neue Vaccindosis zu injizieren wäre.

als Folge der Injektion unter Umständen ein dauernder Abfall des Index.

Es ergeben sich diese Verhältnisse sehr klar aus 3 Diagrammen von Matthews, Lancet, 26. 9. 08 (vgl. Kurve auf S. 157).

Die an den Kurven angebrachten Striche zeigen den Zeitpunkt an, wo die Injektion einer neuen Vaccindose indiziert sein würde, um eine weitere Steigerung des opsonischen Index herbeizuführen.

Das Verhalten der opsonischen Kurve hängt also einerseits von der Menge des injizierten Vaccins ab, ist aber keine Funktion dieser Dosis, sondern hängt noch mehr von der Reaktion des Organismus auf die einverleibte Dosis ab. Ich halte es für ein Verdienst — auf die Gefahr hin, als Neovitalist angesehen zu werden —, daß ich auf dieses vitale Moment bei der Reaktionsfähigkeit hingewiesen und es speziell für die Tuberkulose erwiesen habe. Es handelt sich hier um den vielfach mißbrauchten Begriff der Überempfindlichkeit, deren Hauptgesetze wir heute schon empirisch ermittelt haben, wenn auch das der Überempfindlichkeit übergeordnete Gesetz zur Zeit noch in Dunkel gehüllt ist, weil wir den die Überempfindlichkeit primär auslösenden Stoff nicht kennen. Der anaphylaktische Reaktionskörper der Franzosen ist ein Wort, das nichts weiter besagt als das von mir angenommene Lysin, das aber nur einen der am Zustandekommen der Überempfindlichkeit beteiligten Faktoren angibt.

Daß die Reaktion auf die Vaccindosis keinen festen Gesetzen folgt, geht ja schon daraus hervor, daß die Vaccindosis und ihre Steigerung im Einzelfall immer wieder anders bemessen werden muß. Aber wir finden analoge Beobachtungen auch auf Gebieten, welche wir für sehr gut geklärt erachten. Wir wissen, daß nach Einverleibung von Toxinen, Blutkörperchen resp. anderer Stoffe, deren Injektion eine Lysinproduktion zur Folge hat, nach einer Injektion der betr. Antigene ein kolossales Absinken der Antitoxine resp. der Hämolysine eintreten kann, die mit der Menge der injizierten Substanz resp. der Menge, welche die injizierte Substanz selbst (in vitro) zu binden vermag, in keinem Verhältnis steht. Ähnliches geht vor, wenn nach Einführung kleinster Mengen Antigens eine kolossale Produktion von Antikörpern (Antitoxine oder Lysine) folgt, doch gibt auf diese Beobachtung die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie (s. diese) eine plausible Erklärung, während sie für die Aufzehrung der Antikörper nach der Injektion des

Antigens bisher vollkommen fehlt. Doch gibt uns diese ganz feststehende Tatsache andererseits auch vom Standpunkt der Immunitätslehre ganz ohne Rücksicht auf opsonische Kurven die Erkärung, warum man bei Vaccinationen so außerordentlich vorsichtig vorgehen muß. Tatsächlich ist speziell bei der Tuberkulose schon vor der Kenntnis opsonischer Kurven von zahlreichen Autoren die Therapie der kleinsten Tuberkulindosen angewendet worden.

Spezielle Anwendung der Vaccinationstherapie.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen sei eine kurze Übersicht über die spezielle Anwendung der Vaccinationstherapie gegeben.

Herstellung der Vaccinen.

Die Herstellung der Vaccinen erfolgt in folgender Weise: Unter Vaccine wird eine durch einstündiges Erhitzen auf 60° abgetötete in einer mit 1/4 proz. Lysol versetzten physiologischen Kochsalzlösung fein aufgeschwemmte Bakterienkultur verstanden, deren Sterilität durch das Kulturverfahren geprüft worden ist. Bei spärlich wachsenden Bakterien wie Pneumokokken, Streptokokken, Gonokokken verwendet man an Stelle der Aufschwemmung die Bouillonkultur selbst. Zur Herstellung einer gleichmäßigen Emulsion werden die Aufschwemmungen im Schüttelapparat 1/4—1 Stunde geschüttelt, am besten werden vor dem Zuschmelzen in das Glas 2—3 sterile Glasperlen eingeführt; bei schwer trennbaren Bakterien wie Streptokokken usw. wird auf diese Weise die Emulsion feiner und gleichmäßiger. Die Zahl der Bakterien wird dann zur Bestimmung des Standardwertes festgestellt, entweder durch das Plattenverfahren oder durch ein von Wright eingeführtes Verfahren, welches die Bakterienaufschwemmung mit Blut in einer (Opsonin-)Pipette zu gleichen Teilen mischt und die Bakterienzahl nach Auszählung der Blutkörperchen und Bakterien im Ausstrichpräparat nach einer sehr einfachen Formel approximativ bestimmt.[1])

[1]) Die Formel lautet:

$$\text{Zahl der Bakterien in 1 ccm der Aufschwemmung} = \frac{\text{Gezählte Bakterien} \times \text{Zahl der Erythr. in 1 ccm} = 5 \text{ Milliarden}}{\text{dividiert durch die Zahl der gezählten Erythrozyten.}}$$

Man unterscheidet Vaccinen, wie sie im Handel zu haben sind und Vaccinen, wie sie nach gleicher Methodik aus Bakterien, die aus den Krankheitsherden des Patienten selbst hergestellt worden sind (Autovaccine). Den letzteren kommt theoretisch in einer Reihe von Fällen der Vorzug zu, für praktische Zwecke, wenigstens soweit kleinere Hospitäler und die Privatpraxis in Betracht kommen, kann fast ausschließlich nur käufliche Vaccine Verwendung finden.

Zur Zeit kommen folgende Vaccinen hauptsächlich in Betracht:

Typhus-vaccine.

1. Typhusvaccine (bisher nur für Präventivzwecke angewendet). (Bezugsquelle: Parke, Davis u. Cie., London, 2 Ampullen 10 sh 6 d; Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, NW 6, 6 Ampullen 4 Mk.) Es sollen zwei Injektionen im Zwischenraum von 10 Tagen gegeben werden.

Bei der ersten Injektion injiziert man 1 ccm Vaccine mit 1000000000 bei 60° abgetöteter 24stündiger Typhusbazillenkultur, bei der zweiten Injektion 2000 Millionen.

Die Haltbarkeit des Präparates ist auf 6 Monate beschränkt.

Die Präventivimpfung mit diesem Vaccin verursacht Kopfschmerz, Abgeschlagenheit usw.

Kolivaccine.

2. Kolivaccine. (Bezugsquelle: Polyvalente Kolivaccine aus Koliperitonitis, Kolicystitis, Kolisepsis und Darmkolostrumen, Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, NW 6, 6 Ampullen 4 Mk.) 1 ccm enthält 10 und 20 Millionen 12 Stunden alter Kolikultur. Die Vaccine findet Verwendung bei Kolisepsis, Cholecystitis, Koli-Pyelitis, Koli-Cystitis, Koli-Endometritis.

Die Behandlung soll mit 5 Millionen Keimen anfangen und in wöchentlicher Steigerung bis auf 30 Millionen gehen.

Staphylo-kokkenvaccine

3. Staphylokokkenvaccine. Sie besteht aus verschiedenen Staphylokokkenstämmen, die 24—48 Stunden alt waren. Die käufliche Vaccine wird in drei Stärken hergestellt, 1 ccm enthaltend je 100, 200 und 500 Millionen Staphylokokken. (Bezugsquelle: Parke, Davis u. Cie., pro Ampulle 2 sh 6 d; Chemische Fabrik Güstrow, Opsonogen pro Ampulle 1 Mk.; Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, NW 6, polyvalente Staphylokokkenvaccine aus Forunkeln, Mastitisfällen, Osteomyelitiden, Sepsisfällen, 6 Ampullen 4 Mk.)

Diese Vaccine wird verwendet zur Behandlung von: Forunkulose, Acne, Sycosis staphylococcica und anderen lokalen

Staphylokokkeninfektionen. Bei den so lästigen Comedonen mit oberflächlichen Eiterpusteln ohne Narbenbildung wird häufig ein sehr guter Erfolg beobachtet, oft schon nach der ersten Injektion. Bei Acne mit tiefknotigen Narben, die sich über viele Jahre oft hinziehen, ist eine lange Vaccinationsbehandlung erforderlich, am besten mit Eigenvaccin. Bei Forunkeln werden folgende Ratschläge gegeben: Bei allgemeiner Furunculosis sollen steigende Dosen 12 Wochen hindurch zur Anwendung gelangen. Bei isolierten Forunkeln wird bei der ersten Injektion 1 ccm von Vaccin 1 gleich 100 Millionen Staphylokokken gegeben, nach 3—4 Tagen steigt man auf die Dosis von 250—300 Millionen Staphylokokken. Bei einem Forunkelrezidiv soll man eine kleinere Bakteriendosis einverleiben, zuerst nur 50 Millionen Staphylokokken, gleich $^1/_2$ ccm Vaccin 1, dann wöchentlich und später noch langsamer ansteigend bis zur Enddosis von 500 Millionen.

Von der Vaccinationstherapie werden bei Osteomyelitis und bei Panaritium gute Erfolge berichtet.

Bei chronischem Ekzem (Impetigo, Sycosis) ist eine sehr lange Vaccinationsbehandlung erforderlich, event. in Verbindung mit Röntgentherapie und Depilation.

Bei lokalisierten Eiterungen (Mastitiden, Osteomyelitiden usw.) bin ich bei der Behandlung noch viel vorsichtiger vorgegangen und habe mit 100 000 Keimen begonnen. Da der Erfolg ein günstiger war, nicht nur ein Ansteigen des opsonischen Index eintrat, sondern nach den Injektionen sogar klinische Erscheinungen sich zeigten (Andeutung von Kopfschmerzen, Schlaflust, leichte Erregungszustände), da weiterhin der Erfolg der Therapie ein sehr guter war, möchte ich zu dieser vorsichtigen Form der Behandlung mit Staphylokokkenvaccine raten.

Streptokokkenvaccine.

4. Streptokokkenvaccine. (Bezugsquelle: Parke, Davis u. Cie., London, pro Ampulle $2^1/_2$ sh; Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, NW 6, polyvalente Streptokokkenvaccine aus Blutkulturen (Sepsis), Panaritien, Peritonitiden, 6 Ampullen 4 Mk.) Erstere enthält im Kubikzentimeter 5 und 10 Millionen 2—3 Tage alter Streptokokken, die von Erysipelstreptokokken stammen. Zum Gebrauch sind von den Stammlösungen weitere Verdünnungen herzustellen. Verwendet wird das Präparat vor allem bei lokalisierten Streptokokkeninfektionen (Lymphangitis,

Erysipel und Phlegmone, ganz besonders aber auch bei Streptokokkenmischinfektionen bei Tuberkulose).

Bei Pneumonie, Bronchitis, bei chronischen Nasen- und Halsleiden sind nach der Literatur Vaccinationen mit Pneumokokken, Bacillus Friedländer, Micrococcus catarrhalis u. a. mit Erfolg vorgenommen.

Gonokokkenvaccine.

5. Gonokokkenvaccine. (Bezugsquelle: Parke, Davis u. Cie., pro Ampulle 5 sh.) 1 ccm des Vaccins enthält 5 und 10 Millionen Gonokokken, welche bei 60^0 abgetötet worden sind. Bei Gonokokkeninfektionen wird man fast stets an Stelle des oft schwer isolierbaren resp. überhaupt nicht erhältlichen Autovaccins das käufliche Präparat verwenden müssen. Im allgemeinen hat die Vaccination bisher nur bei der Behandlung des chronischen gonorrhoischen Gelenkrheumatismus Anwendung gefunden (und hier können die Gonokokken überhaupt nicht mehr aus dem Patienten gezüchtet werden). Jedoch besteht kein Grund, die Therapie nicht auch bei der Behandlung der chronischen Gonorrhoe in Anwendung zu bringen. Nach Mitteilungen der Literatur sind die Erfolge hier etwas schwankend. Die Behandlung wird mit $2^1/_2$ Millionen Bakterien begonnen und mit 5 und 10 Millionen fortgesetzt.

Bei gonorrhoischer Conjunctivitis berichtet Allen über gute Erfolge. Er hat seine Versuche zuerst mit käuflichem, dann mit Eigen-Vaccin angestellt. Falls die guten Resultate Allens sich bestätigen, so könnte man, da bei der gonorrhoischen Conjunctivitis dieselben Verhältnisse wie bei einer akuten Gonorrhoe vorliegen, auch bei der Behandlung der Gonorrhoe einen Versuch mit Vaccinationstherapie machen.

6. Tuberkulin-Vaccine. Die Vaccinationstherapie der Tuberkulose ist nichts weiter als eine Tuberkulinbehandlung, zu welcher — was prinzipiell nicht von großer Bedeutung ist — die Koch'sche Bazillenemulsion Verwendung findet. Die Grundlage der Methodik besteht in der Benutzung minimalster Dosen, die auch im Verlauf der weiteren Behandlung nicht wesentlich gesteigert werden.

Während meine experimentellen Beobachtungen mich ebenfalls zu der Anwendung möglichst kleiner Tuberkulindosen geführt haben, und ich es für unrichtig erachte, zu möglichst hohen Dosen überzugehen, ist die Beobachtung des Ver-

haltens des opsonischen Index bei Wright die Ursache des gleichen therapeutischen Vorgehens.

Wright verwendet die Therapie besonders bei chronischer, lokalisierter, fieberfreier Tuberkulose.

Ein ccm des Wright'schen Tuberkulose-Vaccins enthält $^1/_{5000}$—$^1/_{2000}$ mg zerriebener Tuberkelbazillen, während 1 ccm der käuflichen Tuberkulinbazillenstammemulsion der Höchster Farbwerke 5 mg enthält.

Die Vaccinationsdosen sind zu beziehen: Parke, Davis u. Cie., London, pro 3 Ampullen 5 sh; durch Kaiser Friedrich-Apotheke, Berlin, NW 6, 10 Ampullen 3 Mk. (Neu-Tuberkulinbazillenemulsion, Serie Wright.)

Es sind hier, um Irrtümer zu vermeiden, die Dosen auf Verdünnungen der Bazillenstammemulsion (die 5 mg Bakteriensubstanz im ccm enthält) umgerechnet worden.

Es entspricht 1 ccm einer Verdünnung

$$1:200000 = {}^1/_{40000} \text{ mg}$$
$$1:100000 = {}^1/_{20000} \text{ mg}$$
$$1:\ \ 20000 \doteq {}^1/_{4000} \text{ mg}.$$

Bei der Anwendung dieser Vaccine kann man aus den Arbeiten der Wright'schen Schule folgende Prinzipien entnehmen:

1. Es handelt sich um einen kleinen streng lokalisierten Herd, wie z. B. um eine Adenitis, oder eine Arthritis tuberculosa: hier kann man mit $^1/_{20000}$ mg beginnen, die Injektion alle 8—10 Tage wiederholen und schließlich die Dosis bis $^1/_{4000}$ mg monatlich steigern (speziell bei tuberkulosen Arthritiden kann man auch durch Anlegung der Stauungsbinde, Massage usw. Autoinokulationen [s. d.] vornehmen).

In denselben Fällen kann man eventl. jedoch auch mit nur $^1/_{50000}$ mg beginnen; ganz besonders empfiehlt sich dieses Vorgehen bei Mitbeteiligung der Lungen.

2. Es handelt sich um nichtlokalisierte Tuberkulose: Hier gibt man dauernd $^1/_{20000}$ mg ohne Steigerung der Dosen.

Bei tuberkulösen Hauterkrankungen, wie Lupus, Scropuhloderma, Tuberkulide, gibt man $^1/_{4000}$—$^1/_{2000}$ mg.

Bei tuberkulöser primärer oder sekundärer Cystitis oder bei sonstiger tuberkulöser Erkrankung anderer Teile des Urogenitalsystems gibt man $^1/_{50000}$—$^1/_{15000}$ mg. Besondere

Aufmerksamkeit ist darauf zu verwenden, ob eine Mischinfektion mit Bacterium coli vorliegt. Es ist dann ebenfalls mit Colivaccin zu vaccinieren. Speziell bei Blasentuberkulose wird über gute Erfolge berichtet, die sich auch ohne Beobachtung des opsonischen Index aus dem Nachlassen des Dranges zum Urinieren, der Abnahme der Schmerzen und Eiterbeimengungen zu erkennen gibt.

Bei Ohren-, Nasen- und Halstuberkulosen soll ein operativer Eingriff erst dann vorgenommen werden, wenn durch Vaccinationstherapie der opsonische Index auf 1 gebracht worden ist.

10. Vorlesung.

Aktive Immunisierung.

Eine aktive Immunisierung eines Tierkörpers kann sowohl gegen Gifte vom Charakter der Toxine, als gegenüber lebenden Bakterien herbeigeführt werden. Wir besprechen, zuerst kurz zusammenfassend, die aktive Immunisierung gegenüber Giften vom Charakter der Toxine.

Bei der Behandlung eines Tieres mit Toxinen sind drei Ausgänge möglich:

3 Ausgänge nach Toxininjektion.

1. Das Tier stirbt an dem Gift, oder

2. das Tier wird gegen die Wirkung des Giftes unempfindlich und zwar tritt die Unempfindlichkeit in der Weise ein, daß im Serum des betreffenden Tieres Stoffe auftreten, welche das Toxin binden. Der Mechanismus, nach dem diese Vorgänge sich im Tierkörper abspielen, ist in dem Kapitel Seitenkettentheorie (auf welches wir hiermit hinweisen) ausführlich besprochen. Es macht dieser Mechanismus es verständlich, daß in jedem Falle die aktive Immunität gegenüber Toxinen dadurch charakterisiert ist, daß mit dem Serum des immunisierten Tieres die Überempfindlichkeit auch auf ein zweites, an sich empfindliches Tier übertragen werden kann (passive Immunisierung), auf welcher Übertragungsmöglichkeit ja die ganze sogenannte Serumtherapie beruht.

3. Ein häufiger, aber bisher nur wenig beachteter Ausgang: das Tier stirbt nicht, aber wird kachektisch und bildet keine Antikörper.

Bisweilen tritt bei der aktiven Immunisierung eines Tieres an Stelle der Unempfindlichkeit ein Zustand der Überempfindlichkeit auf, häufig sogar auch dann, wenn schon ein sehr hoher Grad von antitoxischer Immunität vorhanden gewesen war (Behring), ja sogar noch ist. (Das Serum enthält reichlich Antitoxine.)

Die Überempfindlichkeit ist in diesem Werke so ausführlich besprochen worden, daß wir hier nur auf dieses Kapitel verweisen wollen; nur soviel sei an dieser Stelle nochmals hervorgehoben, daß es für diese Form der Überempfindlichkeit gegenüber Toxinen (wobei ein Tier u. U. das Antitoxin in großer Menge in seinem Blut enthält und doch plötzlich so empfindlich gegenüber dem Toxin wird, daß es an einer Dosis stirbt, welche ein nicht vorbehandeltes Tier anstandslos verträgt), bisher keine ausreichende Erklärung gibt.

Immunisierung mit Toxoiden.

Die aktive Immunisierung von Tieren, speziell zur Herstellung von Heilsera, wird häufig zur Vermeidung von Tierverlusten in der Weise vorgenommen, daß man die Tiere nicht mit reinem Toxin behandelt, sondern mit sogenannten Toxoiden, das sind abgeschwächte Toxine, welche bei herabgesetzter Giftwirkung noch das gleiche immunisierende Vermögen besitzen. Wie man es in der Sprache der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie ausdrückt, sind die Toxoide Toxine, deren toxophore Gruppe zerstört ist, während die haptophore Gruppe unversehrt erhalten geblieben ist. Die Besetzung und Abstoßung der Zellrezeptoren wird durch Toxoide fast in gleicher Weise ausgelöst, wie durch Toxine. Vollkommen läßt sich das von Ehrlich gemachte Bild für die Toxoide nicht aufrecht erhalten, weil von Bruck und anderen nachgewiesen worden ist, daß eine wenn auch geringe Giftwirkung erforderlich ist, um die Zellen zur Abstoßung ihrer Rezeptoren zu veranlassen.

Simultanmethode.

In gleicher Weise wie durch Toxoide kann man eine ungefährlichere Form der aktiven Immunisierung durchführen, wenn man statt der Toxine Gemische von Toxinen und antitoxischem Serum injiziert, welche ungefähr so ausäquilibriert sind, daß ein sehr geringer Toxinüberschuß in der Mischung verbleibt. Diese Art der aktiven Immunisierung bezeichnet man als Simultanmethode, wobei noch unterschieden wird, ob die Serumgiftgemische an derselben oder verschiedenen Stellen injiziert werden, ob die Injektion einzeitig oder zweizeitig erfolgt.

Die aktive Immunisierung gegenüber Bakterien.

Bakterizide Sera.

An verschiedenen Stellen dieses Werkes ist hervorgehoben worden, daß prinzipiell die Immunisierung gegen Bakterien, speziell die durch die Immunisierung erzielte Immunität gegen-

über Bakterien — die sogenannte bakterizide Immunität — von der antitoxischen Immunität unterschieden werden muß.

Die Immunisierung gegenüber Bakterien kann mit lebenden, unveränderten Krankheitserregern, mit lebenden, aber abgeschwächten Krankheitserregern, mit abgetöteten Bazillen oder nach der eben beschriebenen Simultanmethode, d. h. durch gleichzeitige Injektion von Bakterien und Immunserum herbeigeführt werden.

Immunisierung mit lebenden, unveränderten Krankheitserregern.

Wir wenden uns nun zunächst zu der Besprechung der Immunisierung gegenüber Bakterien mit lebenden, unveränderten Krankheitserregern. Da bei dieser Methode aber sämtliche Gefahren gesetzt werden, welche die spontane Infektion mit sich bringt, so wird diese Methode nicht viel angewandt. So wie man bisweilen ein Kind einer Maserninfektion aussetzt, um es die Krankheit mit den erkrankten Kindern gleichzeitig abmachen zu lassen, so setzt mancher Tierzüchter seinen Bestand einer Infektion aus, um dann sicher zu sein, daß er über einen seuchenfesten Bestand verfügt. In ähnlicher Weise wurden besonders in früheren Zeiten, bevor man über bessere Methoden verfügte, Infektionen mit lebenden, unveränderten Krankheitserregern benutzt, um durch Überstehenlassen einer leichten Infektion einen hochgradigen Schutz herbeizuführen. Man benutzte hier die Erfahrung, daß die gewollte Infektion vielfach leichter verlief, als die spontan erfolgende, nicht gewollte. Man ließ die Infektion besonders dann erfolgen, wenn der Genius epidemicus ein leichter war: von der Erfahrung ausgehend, daß das Überstehen einer leichten Infektion im allgemeinen den gleichen Schutz gewährt, wie das Überstehen einer schweren. Die erste Methode einer Schutzpockenimpfung (Lady Montague), die in Indien heimisch war und von dort nach England überpflanzt wurde, diese sogenannte Variolation, war nichts anderes, als die Infektion mit lebenden unveränderten Krankheitserregern nach obigen Prinzipien.

Des weiteren kann man mit lebenden unveränderten Krankheitserregern in ungefährlicher Weise eine Immunität erzeugen, wenn man die Injektion der Bakterien an Stellen vornimmt, die sonst nicht der Sitz der Erkrankung sind. So ist z. B. die Cholerainfektion beim Menschen eine spezifische Darmerkrankung und man kann daher, wenn man lebende Cholerabakterien subkutan oder intravenös einem Menschen oder einem Tiere ein-

verleibt, einen ziemlich hohen Grad von Immunität herbeiführen, ohne dabei eine Gefahr zu setzen.

Die Immunisierung mit abgeschwächten Krankheitserregern.

Methoden der Abschwächung von Bakterien zu Immunisierungszwecken.

Viel häufigere praktische Verwendung als die Immunisierung mit lebenden unveränderten Krankheitserregern findet die Immunisierung mit abgeschwächten Krankheitserregern. Diese Abschwächung kann in sehr verschiedener Weise herbeigeführt werden und kann sehr verschiedene Grade der Abschwächung umfassen. Man kann Bakterien abschwächen durch Einwirkung von Chemikalien, durch Wachsenlassen bei höheren oder niederen Temperaturen als den optimalen, durch Tierpassagen usw. Ein jedes von diesen genannten Verfahren hat vielfache praktische Anwendung gefunden.

Auf dem Prinzip der Tierpassage beruht das beste sämtlicher Immunisierungsverfahren, das uns zur Verfügung steht, die Schutzpockenimpfung, wobei im Prinzip das Menschenvirus durch die Tierpassage abgeschwächt wird. Auf der Abschwächung durch Tierpassagen beruht auch die vielgenannte Bovovaccination, bei welcher Menschentuberkelbazillen dem Rinde einverleibt werden und infolge der Abschwächung durch die Tierpassage dem Tiere nicht gefährlich werden, während sie ihrerseits doch dem geimpften Rinde einen mehr oder minder hohen Grad von Schutz nicht nur gegen die zur Immunisierung verwandten Menschentuberkelbazillen, sondern auch gegenüber Rindertuberkelbazillen gewähren.

Auf der Abschwächung von Milzbrandbakterien durch verschiedene Temperaturen beruht die Herstellung von Vaccin I, II und III, welche Pasteur für seine Methode der Milzbrandschutzimpfung benutzt hat.

Auf der Trocknung der Krankheitserreger und der hierdurch erfolgenden Abnahme der Virulenz beruht die Methode des Impfverfahrens zum Schutze gegen die Tollwut (rabies), wobei die Virulenz um so stärker herabgesetzt wird, je weiter die Trocknung fortgesetzt wird.

Im allgemeinen bieten jedoch die Impfungen mit lebenden, wenn auch abgeschwächten Infektionserregern, gewisse Gefahren, die man nach Möglichkeit gerne vermeidet, d. h. in all den Fällen, wo die Immunisierung beim Menschen durchgeführt werden soll, aber selbst bei Tieren da, wo mit toten Bakterien

die gleichen Immunisierungserfolge erzielt werden können. Denn man hat kein Recht, einen Menschen (oder seine Umgebung) zwecks eines Immunisierungsverfahrens selbst einer nur sehr geringen Gefahr auszusetzen, wenn nicht, wie nach dem Biß eines tollwütigen Hundes, mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit dargetan ist, daß er ohne die Schutzimpfung an der in Frage kommenden Erkrankung zu Grunde gehen würde.

Aus diesem Grunde werden die beim Menschen in Betracht kommenden aktiven Immunisierungen (bei Feldzügen, bei Aufenthalt in verseuchten Gebieten, bei Epidemieen usw.) im allgemeinen nur mit abgetöteten Bazillen vorgenommen, wobei sich mit abgetöteten Cholerabazillen, Typhusbazillen, Pestbazillen und Ruhrbazillen ein hoher Grad von aktiver Immunität erzielen läßt.

Bei Tieren, bei denen es weniger auf absolutes Vermeiden einer jeden Gefahr als auf einen hohen Grad von erzielter Immunität ankommt, wird vielfach zur Herabsetzung der Immunisierungsgefahr die Simultanmethode angewandt, d. h. es wird zusammen mit den lebenden oder kranken Krankheitserregern bakterizides Serum gleichzeitig, oder auch vor der Bakterieninjektion den Tieren einverleibt.

Die Anwendung der aktiven Immunisierung beim Menschen.

Die Anwendung der aktiven Immunisierung beim Menschen ist eine beschränkte. Zwar ist es möglich, eine aktive Immunisierung schonend durchzuführen, trotzdem ist eine aktive Immunisierung im Großen und Ganzen dem Überstehen einer Krankheit gleichzusetzen, weil nämlich der Körper nur dann Immunstoffe bildet, wenn ein gewisser Reiz auf ihn ausgeübt wird. Und darum ist es wahrscheinlich nicht ganz zutreffend, wenn Ehrlich immer wieder, so auch neuerdings, die Immunkörperbildung mit der Nahrungsaufnahme in Beziehung setzt.

Weil die Immunkörperbildung nur erfolgt, wenn ein Reiz auf die Zellen ausgeübt wird, darum ist es nicht möglich, den Menschen nacheinander gegen alle nur möglichen Infektionen aktiv zu immunisieren.

Toxin-Immunisierung.

Am wenigsten ist die Durchführung der aktiven Immunisierung gegenüber den Toxinen nützlich, weil die Toxininjektion relativ so große Schädigungen setzt, daß Versuche mit aktiver Immunisierung gegenüber Toxinen überhaupt noch nicht vor-

genommen worden sind und man sich darauf beschränkt, Tiere die Gefahren der aktiven Immunisierung durchmachen zu lassen und die bei der Immunisierung erhaltenen Immunkörper (Antitoxine) passiv auf den Menschen zu übertragen.

Aber selbst wenn man nicht in Berücksichtigung zieht, daß man davon absehen muß, einen Menschen gegen alle möglichen Krankheiten aktiv zu immunisieren, so gewährt auch die aktive Immunisierung an sich keinen absoluten Schutz.

Die Gründe sind mehrfacher Natur.

Polyvalenz der Stämme: eine Schwierigkeit bei aktiven Immunisierungen.

Zunächst gibt es bei einer großen Reihe von Infektionen polyvalente Stämme, d. h. die Immunisierung mit einem Streptokokkenstamm gewährt keinen Schutz gegenüber einem anderen Streptokokkenstamm, und es ist technisch schwierig (wenn nicht unmöglich), eine aktive Immunisierung mit sämtlichen in Betracht kommenden Streptokokkenstämmen vorzunehmen.

Weiter ist es möglich, daß trotz hochgetriebener aktiver Immunisierung Menschen oder Tiere durch eine veränderte Form der Einverleibung des Krankheitsstoffes (durch relativ geringe Virusmengen) zu Grunde gehen. Tetanus immune Kaninchen sind gegen subkutane Infektionen geschützt, gehen aber bei intracerebraler Infektion zu Grunde (Roux und Borrel). Ein Meerschweinchen, das aktiv gegen Cholera immunisiert ist, ist gegen Infektion vom Darm aus nicht geschützt.

Bei der Pasteur'schen Immunisierung gegen Milzbrand sind die Tiere mit ziemlicher Sicherheit gegen kutane Infektion geschützt, nicht aber gegen Milzbrandinfektion vom Darm aus (durch Fütterungsinfektion mit sporenhaltigem Milzbrandmaterial).

Regionäre Immunität.

Viele Autoren sehen auf Grund dieser Erfahrungen den durch aktive Immunisierung erzielten Impfschutz als einen regionären an, so unter anderem auch Dieudonné (Immunitätsschutzimpfung und Serumtherapie 4. Auflage 1905, S. 80).

Diese Anschauung halte ich für durchaus irrig und dem Verständnis des Wesens der Immunität zuwiderlaufend. Die aktive Immunisierung bleibt dann erfolglos, wenn das Serum nicht an den Ort der Bakterienvermehrung (oder der Giftwirkung) nicht in genügender Menge, oder nicht schnell genug gelangt, oder wenn es den dazwischen geschalteten sessilen oder mobilen Rezeptoren nicht gelingt, die Giftwirkung von den speziell lebenswichtigen Organen fernzuhalten. So sind Tiere mit natürlicher Immunität durch sessile Rezeptoren gegen subkutane und intravenöse Tetanusinjektion geschützt, sind aber

dann ungeschützt, wenn das Gift direkt intracerebral injiziert wird und so direkt an die empfindlichen, d. h. Rezeptorenhaltigen Zellen in lebenswichtigen Organen gelangen kann.

Wesen der natürlichen Immunität als zelluläre Rezeptorenimmunität.

Ich konnte nachweisen, daß die meßbare Menge der sessilen Rezeptoren dem Grad der natürlichen Immunität parallel geht und daß Tiere, die gegenüber Tetanustoxin keine sessilen Rezeptoren besitzen, die einzigen sind, bei denen die zum Tode führende Dosis bei intracerebraler und subkutaner Injektion gleich groß ist. (Ztbl. f. Bakt. 1908, Bd. 47, H. 1 u. 2.)

Ebenfalls wohl durch sessile Rezeptoren sind die Schlangen gegen die Wirkungen ihres eigenen Giftes geschützt, so daß sie z. B. durch Schlangenbisse nicht geschädigt werden, während sie gegen intracerebrale Giftzufuhr empfindlich sind.

Während Ehrlich noch in der Polemik mit Gruber den Standpunkt vertreten hatte, daß die Antikörperbildung nur an den empfindlichen Organen stattfindet, konnte ich den Nachweis erbringen, daß die Antikörperbildung nur schwer stattfindet, wenn nur in hochempfindlichen Organen Rezeptoren vorhanden sind (wie z. B. gegenüber Tetanus beim Meerschweinchen) und daß die Antikörperbildung dann leicht und gefahrlos sich abspielt, wenn an Organen von minderer Lebenswichtigkeit Rezeptoren nachzuweisen sind. Speziell gegenüber der Bindung von Typhusgift und Tuberkulin hatte ich dabei auf die wichtige Bindungsfähigkeit der Rezeptoren des Bindegewebes hingewiesen.

In seinem neuesten Werke, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie, Leipzig 1909, stellt sich Ehrlich vollkommen auf diesen Standpunkt. Er unterscheidet folgende vier Möglichkeiten:

1. Die Rezeptoren fehlen überhaupt, das Tier ist natürlich immun, aber eine Antikörperbildung ist ausgeschlossen.
2. Rezeptoren sind vorhanden, aber nur in Organen, auf die das Gift nicht einwirkt, oder an solchen, die eine untergeordnete Dignität besitzen. Es besteht hier gleichfalls natürliche Immunität und die Immunisierung ist besonders leicht.
3. Die Rezeptoren sind an vielen Stellen verteilt, an Gift unempfindlichen und Gift empfindlichen Organen. Es besteht dann eine relative Immunität und der Ausgang der Infektion ist von der Applikationsart abhängig. Die

Bedingungen zur Antikörperbildung sind in diesem Falle gegeben, jedoch ist die Immunisierung nicht immer leicht.

4. Der Sitz der Rezeptoren ist ausschließlich auf die giftempfindlichen Organe beschränkt. Der Organismus ist ausgesprochen empfindlich, eine Antikörperbildung ist theoretisch möglich, aber praktisch sehr schwierig.

In einem Punkte möchte ich mich aber im Gegensatz zu Ehrlich mehr auf den früheren Ehrlich'schen Standpunkt stellen.

Ein Organ oder ein Gewebe, an dem Rezeptoren sitzen, ist niemals völlig giftunempfindlich. Es hängt von der Eigenart des betreffenden Gewebes ab, wie die Giftwirkung äußerlich in Erscheinung tritt. Eine Giftwirkung, die im Sitz des Atmungszentrums tödlich wirkt, wird im Bindegewebe einen vielleicht äußerlich nicht einmal in Erscheinung tretenden Reiz setzen. Es muß darum bei der Giftwirkung unbedingt lokale Reizwirkung und allgemeine Reizwirkung unterschieden werden. Ein Beispiel wird die Verhältnisse sehr leicht klären.

Ich spritze 5 Milligramm Tuberkulin und erhalte starkes Fieber, Abgeschlagenheit usw. Hier ist das Tuberkulin zentralwärts gelangt und hat eine Allgemeinwirkung ausgeübt: In einem anderen Falle bleibt es an die Rezeptoren des Bindegewebes geknüpft und ruft hier z. B. eine erysipelähnliche Entzündung hervor: Obwohl die Giftwirkung hier eine viel schwerere ist als im ersteren Fall, ist sie trotzdem eine lokalisierte und für das Individuum von viel geringerer Bedeutung als die zentrale.

Bei der Frage, ob durch Gifte (Toxin oder Endotoxine) zentrale oder lokale Wirkungen ausgelöst werden, spielt die Verteilung des sessilen oder mobilen Rezeptorenapparates eine große Rolle. Wenn z. B. ein Tier noch gegen Tetanusgift immunisiert ist, so nützt dieser hohe Gehalt an mobilen Rezeptoren (den sogenannten Antitoxinen) dem Tiere nichts, wenn das Gift direkt in die Nähe der mit Rezeptoren ausgestatteten lebenswichtigen Zentren gebracht wird. Der gleiche Mechanismus erklärt es, warum es möglich ist, daß ein aktiv hoch immunisiertes Tier bei peritonealer Cholerainfektion zu Grunde geht, während man mit dem Serum dieses Tieres ein anderes, nicht vorbehandeltes Tier mit Sicherheit gegen die gleiche Infektionsdosis zu schützen vermag.

Die Bedeutung der schnellen Mobilisierung der vorhandenen Schutzstoffe.

Die Mobilisierung der Antikörper ist in dem ersteren Falle nicht schnell genug erfolgt; bevor auf den zur Verfügung stehenden Transportstraßen die Schutzkräfte des Serums mobilisiert werden konnten, hatten sich die Choleravibrionen so vermehrt, daß später (als sie durch die Serumkräfte zerstört wurden) aus ihnen die tödliche Dosis an Giftstoffen in Freiheit gesetzt wurde.

In gleicher Weise ist die Tatsache zu deuten, daß es bei passiv gegen Diphtheriegift hoch immunisierten Kindern jederzeit möglich ist, mit Diphteriegift eine Kutanreaktion zu erzeugen. In der schlecht vaskularisierten Haut können die Antitoxine nicht so schnell herbeigeschafft werden, um die Toxinmoleküle zu neutralisieren. Es überwiegen lokal die Toxine und als Ausdruck dieses Überwiegens über die Antitoxine zeigt sich die lokale Giftwirkung, selbst dann, wenn Tausende von Antitoxineinheiten im Blutserum kreisen.

Ablehnung der Lehre von der regionären Immunität.

Alle diese Beispiele sind angeführt, um zu zeigen, daß die Dieudonné'sche Annahme der regionären Immunität eine irrige ist, sondern daß ein Versagen des Impfschutzes eintritt entweder dann, wenn die Bakterien sich, vor der Wirkung der Serumschutzstoffe geschützt, so stark vermehren können, daß später bei ihrer Auflösung sehr wesentliche Giftmengen in Freiheit gesetzt werden, oder dann, wenn infolge spezieller Verhältnisse das Gift in die Nähe von Rezeptoren empfindlicher und lebenswichtiger Organe gelangt (was zu verhindern gerade die Aufgabe der sessilen und mobilen Rezeptoren war).

Aktive Immunisierung beim gesunden Menschen.

Wir wenden uns zur Besprechung der Indikationen für die aktive Immunisierung beim gesunden Menschen. Man wendet diese Methoden an, soweit sie ungefährlich sind, um eine aktive Immunisierung von langer Dauer herbeizuführen, welche zwar keinen absoluten Schutz verleiht, aber doch in gleicher Weise durch keine andere Methode (speziell nicht durch passive Immunisierung) herbeigeführt werden kann.[1])

Für die aktive Immunisierung kommen beim Menschen in Betracht: außer der Schutzpockenimpfung, die Impfung gegen

---

[1]) Wenn man diese Methoden mit einer allbekannten Immunisierungsmethode vergleichen will, so muß man es sich klar machen, daß es sich nicht um Variolation, sondern um einen der Vaccination vergleichbaren Vorgang handelt.

Pest, Typhus und Cholera. Aus den schon mitgeteilten Gründen — nämlich weil eine Bakterienvermehrung an Stellen statthaben kann, wo die Bakterien mehr oder weniger vor den Serumkräften geschützt sind — hat die aktive Immunisierung gegen die genannten Krankheiten keine absolute Schutzkraft, wohl aber ist eine Abnahme der Erkrankungszahl der Geimpften gegenüber den Nichtgeimpften nachzuweisen. Auch verlaufen häufig die Erkrankungsfälle leichter, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Bakterien, sowie sie erst mit dem Serum in Kontakt treten, schneller, als bei nicht Vorbehandelten abgetötet werden.

Dies ist der gegenwärtige Stand dieser Frage und es hat für den Praktiker wenig Interesse, die einzelne Statistik angeführt zu bekommen. Dagegen ist noch bei aktiver Immunisierung gegen Pest, Typhus und Cholera der von Hahn gemachte Einwand sehr zu berücksichtigen. Es handelt sich um Krankheiten, bei denen zur Vermeidung der Infektion die Vorsicht eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Solange nun keine obligatorischen Zwangsimpfungen bestehen, sondern die Schutzimpfung in das Belieben jedes Einzelnen gestellt ist, so wird man, worauf eben Martin Hahn neuerdings hingewiesen hat, in Rechnung ziehen müssen, daß diejenigen Individuen, die sich gegen Typhus, Cholera oder Pest aktiv immunisieren lassen, auch sonst die vorsichtigsten sind, so daß man aus der geringeren Erkrankungszahl keine allzu weitgehenden Schlüsse ziehen darf.

Aktive Immunisierung beim kranken Menschen.

Aktive Immunisierungen beim kranken Menschen sind, von der Tuberkulinbehandlung abgesehen, erst in neuerer Zeit vorgenommen worden. Die beim kranken Menschen vorgenommene aktive Immunisierung wird jetzt als Vaccination bezeichnet. Es sei auf den betreffenden Abschnitt verwiesen. An dieser Stelle sei zur Erhaltung des Zusammenhanges nur kurz bemerkt, daß beim kranken Menschen eine aktive Immunisierung bei allen septischen Prozessen kontraindiziert ist, d. h. in allen solchen Fällen, in denen der Organismus mit Gift überlastet ist und infolge dieser Giftüberladung die bakterienvernichtenden Stoffe nicht in genügender Menge bildet, denn in solchen Fällen würde die Giftmenge, die bei der aktiven Immunisierung einverleibt wird, sich zu den spontan vorhandenen Giftmengen hinzuaddieren und es würde so zu

einer Verstärkung der schädlichen Wirkung kommen. In solchen Fällen würde sich eine Vaccination nur dann motivieren lassen, wenn gegen die Infektionserreger keine Antikörper gebildet werden, wohl aber gegen das Vaccin, wie es Much als möglich hinstellt. Diese Möglichkeit ist aber bisher unbewiesen und auch unwahrscheinlich. Man vergleiche hiermit speziell die Infektionstheorie von Pfeiffer, Radziewski usw., aus der hervorgeht, daß der tödliche Ausgang einer Infektion niemals dadurch herbeigeführt wird, daß überhaupt keine Antikörper gegen die Infektionserreger gebildet sind.

Indiziert ist die aktive Immunisierung zu therapeutischen Zwecken, speziell bei lokalisierten Krankheitsprozessen, bei denen eben wegen dieser Lokalisierung — oftmals in schlecht vaskularisiertem Gewebe, welches die Verbreitung der am Krankheitsherd gebildeten Giftstoffe im Körper erschwert — die Antikörperbildung nicht genügt, weil unter diesen Umständen der zur Antikörperbildung erforderliche Stimulus, der sogenannte Ictus immunisatorius fehlt. Es handelt sich um Furunkel, Akne, Dermatomykosen, Cystitiden, lokalisierte Eiterungen der verschiedensten Art, durch die verschiedensten Bakterien hervorgerufen. Die Behandlung muß natürlich mit den Bakterien erfolgen, welche die Ursache der betreffenden Erkrankung sind.

Über die passive Schutzimpfung.

Nach diesem Überblick über die Bedeutung, Ziele und Grenzen, wenden wir uns zur passiven Schutzimpfung und zwar zunächst zu der passiven Schutzimpfung gegenüber Toxinen, dem Inbegriff der sogenannten Serotherapie. Die antitoxische Serotherapie ist nach Ehrlich die idealste Form der Therapie überhaupt, weil sie eine ätiologische im strengsten Sinne des Wortes ist und weil die Schutzstoffe des Serums an sich vollkommen unschädlich, sich nur gegen den zu bekämpfenden Feind richten, ohne andere Gewebe oder Organe des Körpers zu alterieren (wie es die besten pharmakologischen Heilmittel tun). Trotzdem ist dieses Lob der Serum-Antikörper — so berechtigt es an sich ist — doch nur in beschränktem Maße zu unterschreiben. Zunächst ist es leider nicht möglich, die an sich vollkommen unschädlichen Schutzstoffe des Serums

allein zu injizieren, sondern man injiziert sie zusammen mit einem fremden Vehikel, dem körperfremden Eiweiß, welches, wie wir an anderen Stellen besprochen haben, durchaus nicht als indifferent, sondern unter Umständen als ein, zu sehr bedenklichen Folgeerscheinungen führendes, Vehikel anzusehen ist. Des weiteren ist die durch passive Immunisierung herbeigeführte Schutzwirkung nur eine sehr kurzdauernde[1]): die von einem anderen Tiere stammenden Schutzstoffe werden nach relativ sehr kurzer Zeit wieder ausgeschieden und die sehr naheliegende Frage, ob nach der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie die Injektion von Antitoxinen nicht zur Bildung von Stoffen führt, welche bei einer erneuten Seruminjektion die neueinverleibten Antitoxine paralysieren, ist bisher kaum aufgeworfen, geschweige denn einer befriedigenden experimentellen Lösung zugeführt worden, obwohl für die Empfehlung der prophylaktischen Serumanwendung die Beantwortung dieser Frage die Grundlage bilden müßte.

Bei der antitoxischen Serumtherapie kommt die Antitoxinbehandlung der Diphtherie, des Tetanus (im geringeren Maße das Antitoxin gegen Ricin und Abrin), in Betracht.

Bei der Serumbehandlung der Diphtherie und des Tetanus werden durch das Antitoxin die Bakterien in keiner Weise alteriert, sondern nur das von ihnen sezernierte Gift durch mobile Rezeptoren gebunden und dadurch neutralisiert, d. h. abgehalten, sich mit Rezeptoren an lebenswichtigen Organen zu verbinden. Doch scheint hierin kein Nachteil der Antitoxintherapie zu liegen, weil nämlich speziell diese Bakterien, wenn sie der Toxinwirkung beraubt sind, nicht in der Lage zu sein scheinen, für sich allein irgendwie dem Körper verhängnisvolle Wirkungen hervorzurufen.

Die Serumtherapie, welche Antitoxine injiziert, müßte in jedem Falle zu einem Erfolge führen, wenn die Menge der injizierten Antitoxine hoch genug bemessen ist. In einer Anzahl von Fällen, z. B. beim Tetanus leider sehr häufig, führt die antitoxische Serumtherapie zu keiner Heilung. Es liegt dies daran, daß Antitoxin wohl freies Toxin zu binden vermag, aber nicht in der Lage ist, die Verbindung Zellrezeptor und Toxin

---

[1]) Hieran ändert die neue Feststellung Römers nichts, daß bisweilen die injizierten Antikörper sich längere Zeit halten können.

zu sprengen, d. h. das schon an die Zelle gegangene und dort schon seine Wirkung entfaltende Toxin an sich zu reißen.

Die antitoxische Serotherapie ist daher grundsätzlich so früh, als irgend möglich anzuwenden. Aus diesem Grundsatz entspringen auch die neuen Methoden der Serumanwendung, welche an Stelle der subkutanen Injektion die intravenöse oder intramuskuläre (Morgenroth) setzen, um die Resorption der Antitoxine zu beschleunigen.

Es ist theoretisch die Möglichkeit gegeben, durch sehr großen Überschuß von Antitoxin wenigstens einen Teil der an die Zelle gebundenen Toxine gewissermaßen durch Massenwirkung zu entreißen. Auf dieser Grundlage beruhen die neuesten klinischen Methoden, bei sehr schweren, anscheinend verzweifelten Fällen von Toxinvergiftung durch kolossale Dosen 30—60 000 Immunitätseinheiten noch eine Heilung herbeizuführen.

Die bei Fällen von Herzschwäche gleichzeitig angewandte intravenöse Adrenalininjektion wirkt als maximales Stimulans, das dem injizierten Serum die Zeit schaffen soll, in der es das Toxin binden kann.

Die Chemotherapie.

Es ist Ehrlichs Verdienst, die Chemotherapie geschaffen zu haben. Wohl kannte man spezifische Therapien, wie die Quecksilberbehandlung der Syphilis und die Chininbehandlung der Malaria, die dadurch ausgezeichnet sind, daß durch diese bewährten Arzneimittel die Körperzellen relativ wenig, die Krankheitserreger sehr stark alteriert werden; wohl wußte man andererseits durch Robert Koch, daß Sublimat als bakterizides Mittel im Körper nicht zu verwenden ist, weil die Körperzellen stärker und schneller geschädigt werden, als die Krankheitserreger. Aber eine systematische Kenntnis chemotherapeutischer Wirkungen fehlte trotzdem.

Das Wesen der Chemotherapie besteht darin, solche Stoffe herauszufinden, welche bei großer Wirkung auf die Parasiten den Wirtskörper der Parasiten, d. h. den Tierkörper möglichst wenig schädigen.

Die Entwicklung Ehrlichs ist eine konsequente und geradezu logische: Bei seinen Blutstudien stellte er zunächst die Affinität einzelner Teile der Zelle zu bestimmten Farbstoffen fest, entwickelte die Prinzipien der spezifischen Färbung und aus den Eigenschaften und Strukturformeln der Farbstoffe entwickelte er weiter die an anderer Stelle des Werkes mitgeteilte Seitenkettentheorie. In seinen Studien über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus stellte er als Fundamentaleigenschaft des lebenden Protoplasmas die Reduktionsfähigkeit fest, die ihm gerade bei seinen Studien über Chemotherapie ungeahnte Aufschlüsse über den Zusammenhang der Wirkungsweise von Chemikalien mit den im Innern des Tierkörpers sich abspielenden Vorgängen bringen sollte. Die Krönung des ganzen Werkes Ehrlichs sind seine Studien über Chemotherapie, weil sie die ganze große Lebensarbeit Ehrlichs mit umfassen und zu einem praktischen Zwecke: zur Befreiung der Menschheit

von schweren, speziell die Kolonisation nnd die Kulturausbreitung verhindernden Krankheiten, verwerten. So erklären sich die Widerstände mancher Kreise gegen Ehrlich, die glaubten, Ehrlich als einen reinen Theoretiker abtun zu können.

Bei der Chemotherapie handelt es sich weiter darum, aus einer unendlich großen Zahl von Stoffen diejenigen herauszufinden, welchen eine Einwirkung auf den Verlauf einer Infektion (in den bisherigen Versuchen handelt es sich im wesentlichen um Trypanosomen- und Protozoeninfektion) zukommt. Aus der großen Zahl der vorhandenen oder synthetisch herzustellenden homologen Verbindungen muß die optimale ausgesucht werden und diese an den zahlreichen Tierarten durchgeprüft werden. Dabei muß besonders darauf geachtet werden, daß zwischen der Heildosis, welche die Infektionserreger vernichtet und der tödlichen Dosis ein möglichst großer Zwischenraum ist.

Zur Durchführung solcher chemotherapeutischer Versuche gehören ungeheure Mittel, welche Ehrlich durch eine in Deutschland für wissenschaftliche Zwecke selten anzutreffende Generosität im reichsten Maße durch die Speyer-Stiftung zur Verfügung gestellt worden sind.

An die Seite des alten Satzes: Corpora non agunt, nisi soluta, der vielfach in der Immunitätslehre (vgl. Bakteriolysine, Endotoxine und Überempfindlichkeit) noch nicht die genügende Beachtung findet, setzte Ehrlich den Satz: Corpora non agunt, nisi fixata.

Durch diesen einfachen Grundsatz gab er uns ein Verständnis für eine Reihe der kompliziertesten Tatsachen: Stoffe, die von den Parasiten verankert werden, d. h. auf die Rezeptoren der Parasiten passen, nennt er „parasitotrop“, solche, welche von den Rezeptoren der Organe verankert werden, organotrop.[1])

Es handelt sich vor allem darum, solche Arzneistoffe zu finden, welche sehr „parasitotrop“ und möglichst wenig „organotrop“ sind. Da Sublimat und die meisten Desinfektionsmittel

---

[1]) Hierbei scheint mir vorläufig die von mir ausführlich experimentell begründete Tatsache nicht berücksichtigt, daß die Organe, außer durch Rezeptorenbildung physikalisch (durch Adsorption) Stoffe z. B. Toxine zu binden vermögen. (Centralbl. für Bakteriologie 1908, Bd. 47, Heft 1/2.)

stark organotrop sind, erklärt sich die Unmöglichkeit, Sublimat und andere Desinfektionsmittel zur Bekämpfung von Infektionen in vivo anzuwenden.

Als Ideal einer Therapie betrachtet Ehrlich die Serotherapie: die Antitoxine und die sonstigen Antikörper, und zwar aus dem Grunde, weil sie gar nicht „organotrop", sondern rein „parasitotrop" sind. „Sie treffen ausschließlich diejenigen Stoffe, zu deren Vernichtung sie der Organismus geschaffen hat." Er nennt solche Stoffe „monotrop".

Ganz mit Recht sieht Ehrlich diese Antikörper als ideale Heilmittel an, weil sie nicht schon an sich, wie die meisten Chemikalien, eine schädliche Wirkung auf den Organismus ausüben. Aber zweierlei ist hierbei in Betracht zu ziehen: 1. daß die Antikörper nicht isoliert dem Körper einverleibt werden können, sondern nur im Medium des artfremden Serums, das für sich die Erscheinung der Serumkrankheit (s. d.) auslöst. 2. Daß nur die Antitoxine eine Neutralisierung der Toxine herbeiführen und daß die viel verbreiteteren Lysine in Verbindung mit dem Komplement als Cytotoxine wirken und bei der hier eintretenden Lyse die giftig wirkenden Inhaltsstoffe der Bakterien und Zellen, ja selbst der Eiweißsubstanzen (Albuminolysine) in Freiheit setzen, wobei je nach der Menge der vorhandenen Bakterienzellen usw. die im vorigen Abschnitt auseinandergesetzten Erscheinungen auftreten können.

Die Zahl der bisher für die Chemotherapie in Betracht kommenden chemischen Stoffe ist eine minimale, indem es sich nur um eine beschränkte Anzahl wirkungsvoller, chemischer Gruppen handelt. Es ist dies

1. die Gruppe der Arsenikalien — in der historischen Reihenfolge arsenige Säure, Atoxyl, und dann weiter die neuen Substitutionsprodukte, die Phenylarsinsäure, das Arsazetin, das Arsenophenylglyzin, weiter noch Antimonalien wie z. B. Brechweinstein. Es sind

2. bestimmte Azofarbstoffe: Trypanrot (Ehrlich, Shiga), Trypanblau, Trypanviolett (Mesnil). Es sind

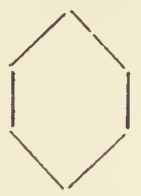
3. bestimmte basische Triphenylmethanfarbstoffe: Parafuchsin, Methylviolett, Pyronin usw.

Bei der chemotherapeutischen Wirkung dieser Präparate gibt es nun folgende Möglichkeiten:

1. Ein solcher Stoff wirkt in vitro und in vivo: es ist hieraus zu folgern, daß bei den Parasiten die auf die betreffenden Atomgruppierungen passenden Rezeptoren vorhanden sind. **2.** Es besteht die Möglichkeit, daß ein solcher Stoff in vitro nicht, wohl aber im Tierkörper wirkt. Hierfür gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten: Beim Atoxyl wirken z. B. in vitro selbst hohe Konzentrationen auf die Parasiten nicht abtötend, während nach Koch u. a. in vivo in kürzester Zeit die Abtötung der Trypanosomen eintritt. Ehrlich wies nun nach, daß in vivo durch Reduktion das Atoxyl in Paraaminophenylarsenoxyd reduziert wird, eine Verbindung, die auch in vitro bis zu den höchsten Verdünnungen Trypanosomen abtötet. Der im Atoxyl fünfwertige Arsenrest ist bei der Umwandlung in den ungesättigten dreiwertigen Arsenwert übergegangen, der eine größere Avidität zu den Rezeptoren der Parasiten besitzt.

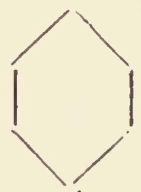
Das Atoxyl — das Metarsensäureanilid — ist, worauf Ehrlich hingewiesen hat, zur Vernichtung der Trypanosomen geeigneter, als das Arsen. Die experimentelle Therapie mußte nun versuchen, ob man mit substituierten Atoxylpräparaten noch günstigere Erfolge erzielen könnte. Die Substituierungen gelangen erst, als man die Strukturformel des Atoxyl nicht wie bisher

NH-Arsensäurerest



sondern als

NH_2

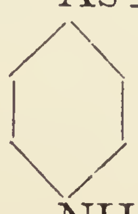


Arsensäurerest

schrieb als Arsenylsäure (analog der Sulfanilsäure) die viel leichter chemischen Umsetzungen zugänglich ist. Durch Einführung von Essigsäure in das Molekül (Acetylierung) erhält man in Übereinstimmung mit den sonstigen Erfahrungen der Pharmakologie Präparate, die bei gleicher parasitizider Wirkung 20—60fach geringere Organotropie aufweisen.

Die Wirkung der reduzierten Arsenoxydverbindung

1. As = O

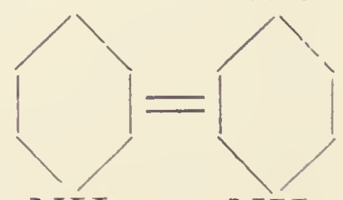


NH_2

Arsenoxyd Paraoxyphenyl-Arsensäure

gegenüber der reduzierten dimolekularen Arsenverbindung

2. As As



NH_2 NH_2

geht aus folgendem hervor:

Die erstere ist in Verdünnungen von (Paraoxyphenylarsensäure)	1 : 20 trypanizid	1 : 50 schon ohne Wirkung

während die reduzierte dimolekulare Arsenverbindung

in der Verdünnung	1 : 100 000	Trypanosomen sofort
	1 : 500 000	in 3 Minuten
	1 : 10 000 000	in 18 Minuten

abtötet.

Die zweite Erklärungsmöglichkeit ist folgende: Der Heilstoff, z. B. ein bestimmtes Pyronin, Trypanrot oder Arsenophenylglyzin tötet die Parasiten nicht, sondern verbindet sich mit bestimmten Stellen des Protoplasmas, die den Sitz der Vermehrungsfähigkeit ausmachen. In vitro ist der Stoff daher auf die Parasiten ohne Wirkung, in vivo dagegen ist bei den kurzlebigen Trypanosomen ein Abschneiden der Vermehrung gleichbedeutend mit Abtötung.

In einer Reihe von Fällen wird bei der Anwendung der Chemotherapie durch das Chemikal nur ein Teil der Parasiten abgetötet und diese zerstörten Parasiten lösen nun ihrerseits die Bildung von Antikörpern aus, welche den Rest der Parasiten zur Vernichtung bringen. Auch hierdurch kann in vivo eine stärkere Wirkung zu Stande kommen, als die im Reagenzglas zu beobachtende. In Fällen, wo kein sicher abtötendes Chemikal zur Verfügung steht, empfiehlt *Ehrlich*, das betreffende Chemikal nicht im ersten Beginn der Erkrankung zur Anwendung zu bringen, sondern erst dann, wenn die Erkrankung weiter fortgeschritten ist, damit bei der durch das Chemikal bewirkten Abtötung eines Teiles der Parasiten eine genügend große Zahl zerstört wird, sodaß von ihnen zur Bildung der Antikörper ein genügender Ictus immunisatorius ausgeht.

Immune Parasitenstämme.

Die Wirkung der Arzneimittel gegenüber Trypanosomen läßt mit der Zeit nach, die Stämme werden resistent, d. h. gegen die Wirkung des betreffenden Chemikals immun. Diese Wirkung kann nun nicht auf abgestoßene Rezeptoren der Trypanosomen — es wären gewissermaßen Antitoxine der Trypanosomen — bezogen werden, weil die arzneifesten Stämme diese Arzneifestigkeit vererben, so daß sie nach vielen Generationen

noch unverändert anzutreffen ist. Es muß daher die Ursache der Arzneifestigkeit in den Trypanosomen selbst gesucht werden.

Die Erklärung für diese Arzneifestigkeit sieht Ehrlich darin, daß die betreffenden Stämme ihre Rezeptoren, die für das bestimmte Chemikal passen, abgestoßen haben, oder daß diese Rezeptoren zum mindesten eine Verringerung ihrer Avidität erfahren haben, die Ehrlich sich unter dem Bilde einer Verkürzung des Rezeptors, die in verschiedenen Stufen erfolgen kann, denkt.

Die Immunität der Trypanosomen, ihre sogenannten arzneifesten Stämme, bieten für die Therapie große Schwierigkeiten, man versucht mit Hilfe anderer Rezeptoren der Trypanosomen, z. B. mit einem Acetico-Rezeptor (d. i. ein auf das Ergreifen der Essigsäure eingestellter Rezeptor, welcher die Essigsäuregruppierung im Arsenophenylglyzin faßt) auf diesem Umwege doch das Arsen in die Nähe des Parasiten zu bringen.

Praktische Anwendung der Chemotherapie beim Menschen.

Wenn so in mühseliger Arbeit bei Versuchstieren gegenüber Parasiten Heilstoffe gefunden sind, so besteht die Möglichkeit, daß der betreffende Stoff auch beim Menschen Anwendung finden kann. Die Anwendung dieser Stoffe beim Menschen muß jedoch mit größter Vorsicht geschehen, weil beim Menschen bisweilen unerwünschte Nebenwirkungen eintreten, z. B. am Auge nach Anwendung substituierter Arsenpräparate. Die Konjunktival- und Kutanreaktion wird hier auf Ehrlichs Vorschlag vielfach benutzt, um sich von dem Fehlen derartiger Überempfindlichkeiten vor Anwendung des betreffenden Präparates zu überzeugen.

Hat man eine Wirkung von Stoffen auf Parasiten gefunden, so besteht die Möglichkeit, daß dieselben sich auch gegenüber anderen Parasiten wirksam erweisen. Es handelt sich offenbar um Gruppenrezeptoren, welche verschiedenen Parasiten gemeinsam sind, wie ja auch die Immunitätsforschung Gruppenreaktion kennt.

Die bisherige Bedeutung der Chemotherapie für die praktische Medizin.

Die chemo-therapeutische Beeinflussung von Krankheiten wird, wie die Chinintherapie der Malaria und die Quecksilber-

behandlung der Syphilis ergibt, seit langer Zeit geübt. Die Atoxylbehandlung der Schlafkrankheit und der Lues hat in neuester Zeit eine erweiterte Indikation für die Anwendung der Chemotherapie gebracht, deren theoretische Grundlagen durch die Arbeit Ehrlichs und seiner Schule gegeben worden sind.

Gleichzeitig hat die Arbeit Ehrlichs eine Reihe praktischer Ergebnisse gezeitigt und uns die Hoffnung gegeben, daß Fortschreiten auf der gleichen Bahn uns noch zu weiteren praktischen Erfolgen führen wird.

Das Arsazetin hat zwar die Hoffnung auf eine Sterilisation der Luesspirillen in vivo nicht erfüllt. Aber es hat sich bei einer Reihe anderer, leichter beeinflußbarer Krankheiten außerordentlich gut bewährt. So scheint es nach neueren Mitteilungen den bis jetzt vorhandenen Arsenpräparaten bei der Behandlung von Recurrens entschieden überlegen zu sein. Nägeli in Zürich hat durch interne Darreichung kleiner Mengen —0,05 ccm Pseudoleukämie zur sicheren Heilung bringen können. Auch das Trypanrot und Trypanblau, die ja zunächst für die Trypanosomenbekämpfung dienen sollten, zeigten nach Manteuffel und Uhlenhuth eine deutliche Beeinflussung mancher Spirillenarten, und neuerdings ist es Nuttall gelungen, mit diesen Substanzen eine der weitverbreitetsten Tierseuchen, nämlich die Piroplasmosis, die bei Hunden, Schafen und Großtieren größte Verheerungen anrichtet, erfolgreich zu bekämpfen.

Das Arsenophenylglyzin hat neuerdings Alt bei progressiver Paralyse zur Anwendung gebracht. Hier ist bekanntlich nach Wassermann und vielen anderen die Wassermann'sche Reaktion konstant, d. h. in 100 Proz. positiv. Und diese hat Alt bei einem gewissen Teil, und zwar andauernd, durch Arsenophenylglyzin zum Verschwinden gebracht.

Nachtrag

zu Überempfindlichkeit (S. 56).

Neuerdings haben Friedberger und Hartoch (Zschr. f. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 2, Bd. 3, H. 6 u. 7) eine Theorie entwickelt, daß die Überempfindlichkeit nur eine Eiweiß-Antieiweißreaktion darstelle und haben nachgewiesen, daß während der Anaphylaxie durch eine zweite Injektion beim aktiv überempfindlichen eine deutliche Verminderung des Komplements eintritt, die beim passiv überempfindlich gemachten Tiere sich bis zum völligen Komplementschwund steigert.

Diese interessanten Versuche sind eine neue Bestätigung der von mir seit 1904 vertretenen in diesem Werke ausführlich dargelegten Theorie, welche die bei der Reïnjektion von Eiweiß auftretenden Erscheinungen auf lytische Prozesse (nach Analogie der Hämolyse) bezieht, wobei natürlich Komplement verbraucht wird, wie es jetzt die Friedberger-Hartoch'schen Versuche nachweisen.

Nachtrag

zu Pneumonie (S. 78).

Obwohl nach dem Verlauf der Pneumonie kaum ein Zweifel möglich ist, daß bei dem Verlauf der Pneumonie, speziell bei der Krise Antikörper, wahrscheinlich lytischer Natur, die ausschlaggebende Rolle spielen, haben Seligmann und Klopstock, Ztschr. f. Immunitätsforsch. 1909, Bd. 4, H. 1/2, mit der Komplementbindungsmethode negative Resultate erhalten.

Es stehen diese Befunde mit den Angaben Römers (Handb. d. Serotherapie 1910) in Widerspruch, ebenso mit den Befunden Neufelds und Händels, die bei Pneumonierekonvaleszenten — wenn auch nicht in gleicher Menge und nicht konstant — Schutzkörper im Serum vorfanden.

Die Befunde von Seligmann und Klopstock berechtigen in keiner Weise, die Bedeutung der Lysine für das Zustandekommen der Krise in Zweifel zu ziehen. Zunächst lassen sich mit der Komplementbindungsmethode auch nach diesen beiden Autoren im Römer'schen Pneumokokkenserum Antikörper nachweisen. Nach den klinischen Erscheinungen bei der Pseudokrise ist anzunehmen, daß bei der Krise und Pseudokrise alle neugebildeten Antikörper verbraucht werden, d. h. sie sind an die Pneumokokken (das Antigen) gebunden. Auf dem Höhepunkt der Krise wird man sogar viel Antigen im Blute kreisend annehmen müssen. Der günstigste Termin zum Aufsuchen der Antikörper muß die Zeit kurz vor der Krise sein. Ob die Komplementbindungsmethode hier die Antikörper nachzuweisen vermag, werden die weiteren Untersuchungen zeigen.

Literatur.

Die in dem Werke benutzten Einzelarbeiten sind meist im Text zitiert, von einer Aufführung der Literatur wird im Rahmen dieser Einführung abgesehen. Es werden darum nur einige standard works, speziell auch wegen der in ihnen enthaltenen Literaturnachweise und einige zusammenfassende Darstellungen hier angeführt.

Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1902—1904, 1906—1908.

Handbuch der Serotherapie und experimentellen Therapie. Herausgegeben von Wolff-Eisner. Verlag J. F. Lehmann, München 1910.

Römer, Die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Wien 1904.

Much, Immunität, Tatsachen und Aussichten. Würzburg 1909.

Wright. G. Fischers Verlag, Jena 1909.

Müller, P. Th., Vorlesungen über Infektion und Immunität. 2. Aufl. Jena 1909. G. Fischer.

Sauerbeck, Neue Tatsachen und Theorien in der Immunitätsforschung. Wiesbaden 1907. Bergmann.

Dieudonné, Immunität, Schutzimpfung und Serotherapie. Leipzig. 4. Aufl. 1905. Barth.

Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901. Masson.

Kraus-Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Bd. 1—4, 1907—1909. G. Fischer.

Wolff-Eisner, Frühdiagnose und Tuberkuloseimmunität. 2. Auflage. Würzburg 1909. C. Kabitzsch.